UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1966 N°

8149

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Norbert POTTIER

né le 26 Juin 1936, à PLEGUIEN (Côtes du Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE DE LA SERIE DES BUTYROPHENONES

Le BENPERIDOL (8089 C.B.)

([(Fluoro - 4 phényl) - 4 oxo - 4 butyl] - 1
(oxo - 2 dihydro - 2,3 benzo [d] imidazolyl)
- 4 pipéridine)

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur

OUDART & CLÉMENT
RELIEURS
11, RUE SAINTE-ANNE, 11
TÉLÉPH. 52.80.09 - NANCY

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1966 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Norbert POTTIER

né le 26 Juin 1936, à PLEGUIEN (Côtes du Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE DE LA SERIE DES BUTYROPHENONES

Le BENPERIDOL (8089 C.B.)
([(Fluoro - 4 phényl) - 4 oxo - 4 butyl] - 1
(oxo - 2 dihydro - 2,3 benzo [d] imidazolyl)
- 4 pipéridine)

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur

1er Janvier 1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.) Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.) Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er Assesseur ..... Daniel BARGETON
2e Assesseur ..... Jean GOSSET

I. PROFESSEURS

1° Chaires de Sciences Fondamentales

a) Professeurs titulaires :	MM. :
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à L'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)

	MM. :
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N ...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	Melle LEVY (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Padiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° Chaires de Sciences Cliniques

a) Professeurs titulaires :	MM. :
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

MM. :

Cliniques chirurgicales ...	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	-	N ...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	(Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - -	(Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	(Enfants - Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	(Broussais).	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	(Laennec) .	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique	(Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique	(Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale	(Enfants-Malades)...	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	(Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	(Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	(Enfants-Malades) .	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses	(Claude Bernard).	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	(Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	(Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	(Broussais).....	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux	(Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribosière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et climatologie	(Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale	(Enfants - Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique	(Broussais).....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(Hôtel-Dieu)	DERCT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	(Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique	(Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ...	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)

	M.M.
Clinique obstétricale et gynécologique(Port-Royal).	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique(Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
- - (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique(Lariboisière)...	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie.....	MOZZICONACCI(P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie(Laennec).....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile(Salpêtrière).	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale(Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)....	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique.....	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique(R.Poincaré).	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
(Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A.Chantin).....	DOMART (A.)
- - (Lariboisière).....	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié).....	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild).....	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)...	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie.....	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie.....	GIBERTON (A.)
Médecine.....	AZERAD (E.) BOUR (H.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Neuro-chirurgie.....	LE BEAU (J.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	MADURO (R.)
Pédiatrie.....	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE

	M.M.
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV. PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL G. M. FAYE R.
Conservateur en Chef de la Bibliothèque) Conservateur du Musée d'Histoire de la) ... Médecine)	M. le Dr HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE P., LAURENT H., LE NOIR G.
Bibliothécaires	Mmes CONTET et FORGET Melles DUROZOY, ROBERGE Dr SCHILLER

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

qui n'ont jamais cessé de m'encourager dans la voie que j'ai choisie et ont consenti à de lourds sacrifices pour ma réussite.

A MA FEMME CLAUDINE,

dont le soutien moral et matériel ne m'a pas fait défaut un seul instant; ce modeste travail est aussi un peu son œuvre, et c'est grâce à elle qu'aujourd'hui je puis le présenter.

A MES ENFANTS BRUNO ET CORINNE,

en souhaitant les voir faire mieux encore.

A MES BEAUX-PARENTS,

pour l'exemple de foi dans le travail qu'ils m'ont donné.

En témoignage de mon infinie reconnaissance.

A MES FRERES et SOEUR,

A MES BEAUX-FRERES et BELLES-SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS,

ET A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS,

Avec mes affectueuses pensées.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Pierre PICHOT

Professeur de Psychologie Médicale à la Faculté de Médecine de PARIS,
Professeur à l'Institut de Psychologie de Paris.

Nous le remercions pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES,

Monsieur le Docteur Michel MONROY,

Neuro-Psychiatre et Médecin Chef
à l'Hôpital Psychiatrique Départemental
de LORQUIN (Monelle),

pour la cordialité de son accueil et la bienveillante sollicitude qu'il nous a témoignées. Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a apportée au choix et à l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Docteur Roger TEBOUL,

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques,

qui nous a initié quotidiennement aux problèmes de la psychiatrie hospitalière. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre amitié reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Paul NEVEU

Ancien Chef de Clinique et Ancien Assistant de la Clinique des maladies mentales et de l'encéphale de PARIS,
Médecin-Directeur de l'Hôpital Psychiatrique Départemental de LORQUIN(Moselle).

Sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Jean MORIN

Médecin-Chef à l'Hôpital Psychiatrique.
Départemental de LORQUIN(Moselle).

Sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Max AUVRAY

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Pierre CHOUBRAC

Médecin des Hôpitaux de PARIS,
Chef de Service,
Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux,

qui voulut bien s'intéresser à nous au cours de nos études.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de la haute valeur de son enseignement.

Nous lui exprimons notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur René BOULEGUE

Chef de Service à l'Hôpital de BRIVE (Corrèze),

dont l'estime nous a beaucoup aidé.

A Monsieur le Docteur Marcel LABARBE

Ancien Interne des Hôpitaux de BORDEAUX,
Chirurgien-Chef de Service à l'Hôpital de BRIVE (Corrèze),

à qui nous gardons une profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques TISSOT

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS,
Chirurgien-Chef de Service à l'Hôpital de BRIVE (Corrèze).

Hommage de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur COURTIOL

Médecin-Adjoint à l'Hôpital de BRIVE (Corrèze).

A Monsieur le Docteur LEFEVRE

Médecin-adjoint à l'Hôpital de BRIVE (Corrèze).

A MES COLLEGUES D' INTERNAT

De l'Hôpital Psychiatrique Départemental
de LORQUIN (Moselle) :

Madame CERQUEIRA,
Monsieur le Docteur Jean CALFAYAN,
Messieurs AVE, GALAIS et PINTO.

De l 'Hôpital de BRIVE (Corrèze) :

Messieurs les Docteurs ATANGANA et BIAUSSAT,
Messieurs OWHADI, MOGHRABI, MUTOMBO
et PICARD.

Avec mon amical souvenir.

AU PERSONNEL INFIRMIER

De la Première Division-Hommes, dont la compréhension et le concours désintéressé m'ont été d'un précieux secours pour la confection de ce travail.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur TOUSSAIN

Centre de Recherches Thérapeutiques

des Laboratoires CLIN-BYLA

Il nous a permis de réaliser cette expérimentation clinique.

Nous le remercions vivement.

SERMENT

SUR MA CONSCIENCE, EN PRESENCE DE MES MAITRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE JURE D'EXERCER LA MEDECINE SUIVANT LES LOIS DE LA MORALE ET DE L'HONNEUR, ET DE PRATIQUER SCRUPULEUSEMENT TOUS MES DEVOIRS ENVERS LES MALADES, MES CONFRERES ET LA SOCIETE.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE DE LA SERIE DES BUTYROPHENONES

LE BENPERIDOL (8089 C.B.)

[(Fluoro - 4 phényl) - 4 oxo - 4 butyl] -
1 (oxo - 2 dihydro - 2, 3 benzo [d] imidazolyl) - 4 pipéridine

INTRODUCTION

Depuis que, en 1952, la chlorpromazine a ouvert la voie à cette nouvelle et captivante discipline qu'est la psychopharmacologie, de nombreuses substances, appelées psychotropes, ont vu le jour.

La gamme des psycholeptiques, et au sein de celle-ci la classe des neuroleptiques sont particulièrement riches par la diversification des substances. Ainsi ne doit-on pas s'étonner que la thérapeutique psychiatrique soit, actuellement encore, en plein rajeunissement.

Dans cet ordre d'idées, l'importance prise en psychiatrie par l'halopéridol et les résultats souvent spectaculaires qu'il permot d'obtenir en tant que neuroleptique ont fait se multiplier les recherches sur les dérivés des butyrophénones.

En effet, malgré la diversité des neuroplégiques dont nous disposons aujourd'hui, certains états d'agitation psycho-motrice notamment psychotiques leur sont réfractaires.

Aussi nous sommes-nous proposé, au cours du présent travail, d'étudier les effets thérapeutiques et latéraux d'une nouvelle butyrophénone, la huitième étudiée en psychopharmacologie, le benpéridol, commercialisé sous le nom de FRENACTIL.[*]

Notre expérimentation a été conduite en milieu psychiatrique fermé, dans le Service du Docteur MONROY à l'Hôpital Psychiatrique Départemental de LORQUIN(Moselle). Le produit a été utilisé chez des malades du sexe masculin, tous adultes, atteints de psychopathies diverses, mais ayant en commun un comportement d'agité, de l'excitation psycho-motrice ou des troubles du comportement à type de réactions caractérielles.

---

[*] Nous remercions les Laboratoires CLIN-COMAR qui nous ont aimablement fourni le benpéridol nécessaire au début de notre expérimentation, et pour la documentation qu'ils nous ont apportée et l'intérêt qu'ils ont témoigné à notre travail.

Après le rappel des données chimiques, physico-chimiques et pharmacologiques, puis des résultats obtenus par les premiers expérimentateurs, nous exposerons notre protocole d'étude et nos observations. Nous analyserons enfin nos résultats afin d'essayer de préciser la posologie et la conduite du traitement, la tolérance, les indications et les contre-indications du benpéridol.

CHAPITRE I

PROPRIETES

CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

Dans ce chapitre,nous étudierons tout à tour les propriétés chimiques et physico-chimiques, puis la toxicité expérimentale et les caractéristiques pharmacodynamiques du benpéridol.

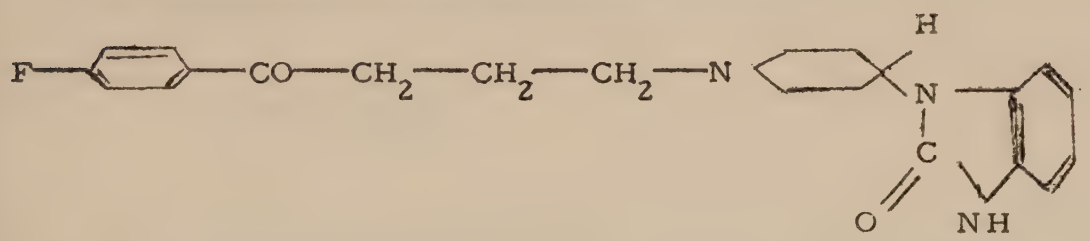
CHIMIE

Nous ne ferons que résumer brièvement les données qui nous ont été fournies par le fabricant.

Mis au point par Paul A. J. JANSSEN (R. 4584) dans les laboratoires du Docteur C. JANSSEN, Beerse (Belgique) et expérimenté en France sous le numéro 8089 C. B., le benpéridol est un nouveau composé de synthèse qui, chimiquement, est une amine tertiaire dérivée de la butyro - phénone, famille dont la substance-mère est le R. 1625 ou halopéridol.

Il s'agit d'une butyrophénone monofluorée : c'est le dérivé benzimidazoloné de l'halopéridol.

Il répond à la formule développée suivante :



$C_{22}H_{24}O_2N_3F$ = 381,458

C'est donc le [(Fluoro - 4 phényl) - 4 oxo - 4 butyl] - 1 (oxo - 2 dihydro - 2, 3 benzo [d] imidazolyl) - 4 pipéridine.

Les éléments physico-chimiques du 8089 C. B. sont les suivants :

- Caractères

Poudre microcristalline de couleur blanc à blanc crème, très peu dense, insipide, à légère odeur spéciale, très soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans l'acétone, le benzène, l'éther éthylique et l'eau.

- Aspect microscopique

Aiguilles plus ou moins enchevêtrées, de 5 à 60 microns sur 2 à

10 microns en moyenne, atteignant parfois 200 microns.

- Point de fusion

$F_{(bloc)}$: 171 - 173°C

PHARMACOLOGIE

L'expertise toxicologique et pharmacodynamique du 8089 C.B. a été réalisée comparativement à celle de l'halopéridol et de la chlorpromazine par le Professeur BRUNAUD.

A) ETUDE DE LA TOXICITE EXPERIMENTALE

Dans ce paragraphe, nous envisagerons successivement la toxicité aiguë du benpéridol, puis sa toxicité chronique et enfin l'étude de l'action tératogène de la préparation.

I) Toxicité aiguë

Elle a été déterminée chez le rat et chez la souris. Le benpéridol a été administré, comparativement à la chlorpromazine et à l'halopéridol, à différentes doses et selon différentes voies.

Les doses léthales 50 (DL 50) après 72 heures sont consignées dans le tableau suivant :

Espèce	Voie	Benpéridol DL 50 en mg/kg	Halopéridol DL 50 en mg/kg	Chlorpromazine DL 50 en mg/kg
Rats	I.V.	21	19	30
	S.C.	218	63	137
Souris	I.V.	27	15	16
	S.C.	210	60	33
	P.O.	700		

Si l'on tient compte des doses actives en pharmacologie, on s'aperçoit que la toxicité du benpéridol est extrêmement réduite. Aussi bien ce produit possède-t-il un coefficient de sécurité thérapeutique exceptionnellement élevé " supérieur à 4.000 dans le cas le plus défavorable et égal à 16.000 dans le cas le plus favorable."

II) Toxicité à terme

Elle a été étudiée par administration orale quotidienne de la drogue pendant 370 jours à des rats blancs mâles répartis en 3 lots de 20 animaux chacun :

Lot A : témoin,
Lot B : benpéridol 1 mg par kg de poids vif et par jour,
Lot C : benpéridol 10 mg par kg de poids vif et par jour,

La toxicité chronique du soluté injectable n'a pas été réalisée en raison des difficultés techniques que l'injection quotidienne des animaux d'expérience pendant une période aussi longue n'aurait pas manqué de soulever. En outre, chez l'animal de laboratoire, le 8089 C.B. s'est montré presque aussi actif par voie orale que par voie parentérale.

Cette étude a conduit aux résultats suivants :

- Action sur la croissance et la survie

Il a été observé une action dépressive sur la croissance, d'autant plus marquée que la dose administrée est plus élevée. Cette action serait en rapport, pour le Professeur BRUNAUD, avec les propriétés sédatives du benpéridol, qui diminueraient la prise alimentaire.

D'autre part, une forte mortalité a été constatée en cours d'expérimentation, aussi bien chez les témoins que chez les rats recevant le 8089 C.B. Après autopsie, ces décès ont été attribués à une affection chronique, parasitaire ou infectieuse, de la région iléo-caecale.

- Action sur les valeurs hématologiques

Au 6ème mois d'expérimentation, aucune anomalie n'a pu être notée. Au 12ème mois, seul le lot C traité à la forte dose a manifesté une légère anémie accompagnée d'une discrète hyperneutrophilie, peut-être en rapport avec l'état nutritionnel des animaux.

L'examen des frottis sanguins n'a pas mis en évidence de formes anormales de la lignée blanche ni de la lignée rouge.

- Action sur les valeurs pondérales relatives des différents organes

Il a été objectivé une diminution du poids du foie directement proportionnelle à la dose administrée et, en revanche, une forte augmentation du poids de l'hypophyse qui est statistiquement très significative et qui serait la conséquence des sommations des stimulations journalières obtenues par l'administration du produit pendant un an. De même, surrénales et testicules sont le siège d'une hyperplasie diffuse, tandis que les vésicules séminales pèsent le même poids et que la prostate ne subit pas d'accroissement pondéral significatif.

- Examens histologiques

Le foie, après administration de benpéridol, présente assez souvent un état de congestion à prédominance centrolobulaire, associé à un aspect rétracté et hyperéosinophile des cellules hépatiques. Ces dernières lésions doivent aller de pair avec la diminution du poids de l'organe et la moins bonne croissance pondérale des animaux.

Les reins ont été le siège de divers aspects histopathologiques élémentaires, glomérulaires et tubulaires, s'associant pour constituer des tableaux de néphrite chronique, au demeurant plus fréquents chez les animaux témoins (6 sur 9). Comme ces lésions ont surtout épargné les animaux recevant la plus forte dose de 8009 C.B., il semble raisonnable de les rapporter plutôt à l'affection dont ces animaux étaient atteints qu'à l'administration de la substance.

Les surrénales présentent des variations individuelles importantes, tant dans leurs dimensions que dans leur aspect histologique : zône glomérulée le plus souvent peu épaisse à cellules chromophiles, zône soudanophobe inexistante, zône fasciculée dans l'ensemble augmentée et congestive; enfin, la médullaire de certains animaux est modifiée et contient des ilôts de petites cellules chromophiles. Ces modifications peuvent être mises en rapport aussi bien avec un état infectieux chronique qu'avec un éventuel effet "stressant" du 8009 C.B.

La rate est souvent congestive.

Les poumons présentent, chez plusieurs de ces rats, de petits foyers congestifs ou inflammatoires.

Le coeur est apparu dépourvu d'altérations pathologiques.

L'estomac a conservé un aspect sain, et il n'a pas été observé de modifications cellulaires notables de la muqueuse gastrique chez les animaux examinés.

L'intestin , sur la plus grande partie de son trajet, n'a pas été modifié. Toutefois de nombreux animaux, aussi bien traités que témoins, présentent des lésions très importantes de la région iléo-caecale : nécrose et ulcération de la muqueuse avec infiltration inflammatoire et abcédation, présence de volumineuses formations kystiques, multiloculées, aspect oedématié et congestif des zônes avoisinantes. Ces altérations sont à rattacher à une affection chronique d'origine bactérienne ou parasitaire.

Les glandes génitales ne présentent pas d'aspect particulier. Signalons cependant une régression plus ou moins importante de l'épithélium séminifère chez plusieurs de ces animaux, surtout chez les témoins.

La thyroïde n'a montré ni état hyperfonctionnel, ni état hypofonctionnel, après administration de 8089 C.B.

L'hypophyse ne contient pas de formations adénomateuses sur les préparations examinées. L'augmentation pondérale de cette glande serait plutôt en rapport avec une grande abondance de petites cellules à cytoplasme chromophobe, éléments assez peu différenciés. Il faut sûrement voir là l'action hypothalamique du benpéridol.

III) Test d'inocuité

Une suspension correspondant à la dose de 60 mg/kg de 8089 C.B. a été administrée, par sonde oesophagienne, à un lot de 10 souris. Les animaux sont soumis à l'observationquotidienne pendant 4 jours.

Aucune mortalité n'a été constatée.

IV) Etude de l'action tératogène

Des études tératologiques ont été conduites chez le rat. Le benpéridol a été administré chaque jour par voie orale et par voie parentérale, pendant toute la durée de la gestation, à 3 générations successives de rates.

Dans les conditions où ces expériences ont été réalisées, le benpéridol n'exerce pas d'effet tératogène chez le rat.

B) CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES

Les essais pharmacodynamiques auxquels il a été procédé sont les suivants :

- Action sédative générale.
- Action sur le comportement provoqué.
- Test de potentialisation.
- Action sur les réflexes conditionnés.
- Propriétés anticonvulsivantes.
- Action sur la toxicité de l'Adrénaline et de la Noradrénaline.
- Action catatonique.
- Activités au niveau du Système Nerveux végétatif.
- Action sur la diurèse.

1) Action sédative générale

a) Pouvoir hypnogène.

Il a été étudié chez des souris et apparaît inférieur à celui de l'halopéridol et de la chlorpromazine.

Les doses efficaces supprimant le réflexe de redressement chez 50% des animaux (DE 50) placés en décubitus latéral sont les suivantes :

benpéridol : DE 50 = 40 mg/kg par voie S.C.
halopéridol : DE 50 = 6 mg/kg par voie S.C.
chlorpromazine : DE 50 = 2,8mg/kg par voie S.C.

b) action sur la motricité spontanée.

Cette étude a également été effectuée chez la souris.

La réduction de la motricité des animaux placés dans une cage actographique, et qui ont reçu 0,5 mg de benpéridol par kg de poids vif et par voie intrapéritonéale, atteint 58% de la motricité des témoins. Pour la dose de 1 mg/kg de poids vif, elle atteint 78%.

c) action sur les réflexes de posture et d'équilibration.

Administré par la voie intrapéritonéale, le benpéridol n'influence pas le tonus de posture de souris soumises au test de traction, même à la dose de 1 mg/kg de poids vif.

Au contraire, dès la dose de 0,1 mg/kg de poids vif, 10% des animaux sont déséquilibrés; à des doses supérieures à 0,5 mg/kg de poids vif, 30% des animaux sont déséquilibrés. Cette action dépressive du benpéridol est voisine de celle de la chlorpromazine et inférieure à celle de l'halopéridol.

Les doses efficaces déséquilibrant 50% des animaux sont respectivement :

benpéridol	:	DE 50 = 1,9 mg/kg par voie S.C.
halopéridol	:	DE 50 = 0,46 mg/kg par voie S.C.
chlorpromazine	:	DE 50 = 1,7 mg/kg par voie S.C.

d) test de l'open field.

Ce test consiste à placer un rat au centre d'un champ lumineux et à observer pendant un temps déterminé ses réflexes de redressement et de défécation émotive.

On remarque que, sur la motricité du rat, le benpéridol possède une activité intermédiaire entre celle de l'halopéridol et celle de la chlorpromazine. Sur l'attitude de redressement on obtient les mêmes résultats.

Sur la défécation émotionnelle par contre, le benpéridol agit à des doses beaucoup plus faibles que celles de l'halopéridol et de la chlorpromazine.

De plus, aux doses efficaces, il n'est pas possible d'obtenir avec le benpéridol des symptômes d'ataxie, tandis que la chlorpromazine, dans les mêmes conditions, entraîne un état ataxique sévère.

e) action analgésique.

Elle a été étudiée :

- chez le rat, le benpéridol se montre inactif à la dose de 10 mg/kg de poids vif et par voie S.C., tandis que la DE 50 de la morphine est de 3,5 mg/kg de poids vif et par voie S.C.

- chez la souris (test de la plaque chaude), la dose efficace provoquant la disparition du réflexe de léchage chez 50% des animaux est la suivante :

DE 50 = 1,9 mg/kg de poids vif et par voie S.C.

En conclusion, le pouvoir analgésique du benpéridol paraît insignifiant.

f) action sur l'agressivité souris-souris.

Dans ce test, on cherche à déterminer la dose de substance susceptible d'inhiber le comportement agressif des animaux entre eux. Cette action est comparable à celle de la chlorpromazine, et inférieure à celle de l'halopéridol, ainsi que l'objectivent les résultats suivants :

benpéridol : DE 50 = 1,5 mg/kg par voie S.C.
halopéridol : DE 50 = 0,72 mg/kg par voie S.C.
chlorpromazine : DE 50 = 1,1 mg/kg par voie S.C.

g) action sur l'agressivité interspécifique .

- agressivité rat-souris. Le benpéridol n'inhibe pas l'agressivité, mais il inhibe partiellement la férocité du rat (qui se juge au poids de souris consommé) dès les plus faibles doses (0,02 mg/kg de poids vif et par voie S.C.). La dose efficace inhibant la férocité de 50% des animaux est de 0,10 mg/kg de poids vif.

- agressivité chat-souris. A la dose de 5 mg/kg de poids vif et par voie I.M., le benpéridol inhibe pendant 5 heures environ le comportement d'agressivité du chat envers la souris.

h) action anorexigène.

Le benpéridol ne manifeste aucune action anorexigène dans les conditions expérimentales.

La butyrophénone s'est en outre montrée dépourvue de propriété constipante.

II) Action sur le comportement provoqué

a) action sur l'hypermotricité amphétaminique.

Cette étude a été effectuée chez le rat , et a conduit aux résultats suivants :

dès la dose de 0,5 mg/kg de poids vif et par voie intrapéritonéale, le benpéridol inhibe fortement l'hypermotricité amphétaminique du rat;

cette inhibition atteint, par rapport aux animaux témoins, 80% dans les premières heures suivant l'administration, et est encore de 50 % 20 heures après l'administration.

b) action sur la combativité.

Le comportement combatif de rats mâles soumis à des stimulations nociceptives est très nettement inhibé dès la dose de 1 mg/kg de poids vif de benpéridol. Cette action inhibitrice est encore plus marquée pour une dose de 5 mg/kg de poids vif et par voie intrapéritonéale.

c) activité anti-shock.

Pour l'apprécier, on fait appel au test de NOBLE et COLLIP qui consiste à placer des rates blanches dans un tambour clos, effectuant 1300 rotations en 30 minutes, et à étudier l'activité protectrice de la substance vis-à-vis du shock.

Le benpéridol, dans ces conditions expérimentales, se montre doué d'un pouvoir anti-shock, pour des doses égales ou supérieures à 0,63 mg/kg de poids vif et par voie S.C. Cette action est sensiblement égale à celle , toutefois plus irrégulière , de la chlorpromazine, et supérieure à celle de l'halopéridol.

d) activité antiapomorphinique et antiamphétaminique sur les réflexes de mastication et de vomissement.

- chez le rat, on a recherché le pouvoir inhibiteur du benpéridol vis-à-vis du réflexe masticateur induit par l'administration d'amphétamine ou d'apomorphine.

Cette étude a été réalisée, comme les précédentes, comparativement à l'halopéridol et la chlorpromazine.

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

	Test à l'apomorphine		Test à l'amphétamine	
Produits Administrés	DE 50 mg/kg	Rapport d'activité	DE 50 mg/kg	Rapport d'activité
Benpéridol	0,046	139	0,027	41
Halopéridol	0,20	32	0,038	29
Chlorpromazine	6,4	1	1,1	1

- chez le chien, le benpéridol possède un pouvoir antiapomorphinique extraordinairement remarquable, puisqu'il se montre 32 fois plus actif que l'halopéridol et 2.100 fois plus actif que la chlorpromazine par voie S.C. En outre, il se montre aussi efficient per os que par voie parentérale.

III) Test de potentialisation vis-à-vis de la narcose barbiturique

On recherche dans ce test la plus faible dose de benpéridol susceptible d'entraîner l'apparition du sommeil barbiturique chez des souris recevant une dose inactive en elle-même de pentobarbital.

Il apparaît que le benpéridol et l'halopéridol représentent des potentialisateurs de la narcose barbiturique beaucoup plus spécifiques que la chlorpromazine. En effet, la valeur du rapport

$$\frac{\text{Dose hypnogène propre}}{\text{Dose renforçant le sommeil induit par le pentobarbital}}$$

est de :

114 pour le benpéridol
50 pour l'halopéridol
4,3 pour la chlorpromazine.

IV) Action sur les réflexes conditionnés

a) test du jumping-box.

- chez le rat : dans ce test où les animaux sont soumis à un signal sonore puis à un stimulus nociceptif, le réflexe d'échappement au signal sonore est de plus en plus tardif au fur et à mesure que l'on administre des doses de plus en plus élevées de benpéridol. Le benpéridol est aussi actif que l'halopéridol par voie S.C., et 2 fois plus actif que lui per os; il est également plus efficient que la chlorpromazine, 16 fois plus par voie S.C. et 50 fois plus par voie orale.

- chez le chien : ici encore, le benpéridol s'avère exceptionnellement actif dès les plus faibles doses que ce soit per os ou par voie parentérale.

b) test du mât.

Il a été effectué chez le rat. Comme le test précédent, il utilise un stimulus auditif et une stimulation nociceptive, et étudie le pouvoir déconditionnant de la drogue.

Une heure après administration intrapéritonéale de benpéridol à la dose de 1 mg/kg , 60% des animaux sont déconditionnés.

V) Propriétés anticonvulsivantes

Il ressort des expériences effectuées que :

- le benpéridol s'avère incapable de protéger les souris contre la crise convulsive pentétrazolique ou induite par la strychnine, et contre un électrochoc supra-maximal.

- par contre, il s'oppose faiblement aux crises convulsives induites par la tryptamine.

VI) Action sur la toxicité de l'Adrénaline et de la Noradrénaline

On étudie ici le pouvoir protecteur du benpéridol chez des rats, auxquels des doses léthales d'adrénaline ou de noradrénaline ont été

administrées par voie I.V.

Ce pouvoir est environ 2 fois plus élevé que celui de la chlorpromazine et environ 10 fois plus élevé que celui de l'halopéridol.

VII) Effet catatonisant et activité antiréserpinique

a) effet catatonisant.

- chez le rat, divers tests (test palpébral, test de la plaque froide et de la plaque chaude) ont été effectués, qui consistent à placer l'animal dans une position inconfortable ou inhabituelle. Si le sujet conserve cette attitude sans que les réflexes de redressement soient abolis, il est jugé " catatonique ".

Ces tests objectivent que le benpéridol possède un pouvoir catatonisant sensiblement superposable à celui de l'halopéridol, tandis qu'il se montre 15 à 20 fois plus actif que la chlorpromazine, qui induit par ailleurs, dès la dose de 1,25 mg/kg un état d'ataxie prononcé avec prostration.

- chez le chien, le benpéridol entraîne l'apparition d'un état typique de catatonie, mais sans ataxie; on observe en outre quelques tremblements musculaires.

- chez le singe, à la dose de 5 mcg/kg, le benpéridol provoque un état de sédation avec immobilité catatonique. L'halopéridol est environ 12 fois moins actif, tandis que la chlorpromazine induit une ataxie plus forte avec moins de catatonie à des doses de 100 à 150 fois supérieures à celles de benpéridol.

- chez la chèvre et le mouton, des résultats tout à fait comparables ont été obtenus après administration par voie I.M., de 1,25 mg de benpéridol par kg de poids vif, ou administration orale de 2 mg/kg.

L'ataxie n'a jamais été observée.

Au contraire avec la chlorpromazine il est nécessaire d'utiliser des doses beaucoup plus fortes pour obtenir des effets sédatifs superposables, et à cette posologie la sédation est toujours accompagnée d'une ataxie sévère et de prostration.

b) activité antiréserpinique.

Ce test, réalisé chez le rat, étudie l'action antagoniste du benpéridol vis-à-vis du syndrome catatonique et du ptosis induits par l'administration I.V. de 1,25 mg de réserpine, comparativement à l'action de l'amphétamine sur ce test.

Le benpéridol se montre dépourvu d'activité sur ce test, tandis que l'amphétamine manifeste un antagonisme significatif dès la dose de 2,5 mg/kg.

VIII) Activité au niveau du système nerveux végétatif

a) influence du benpéridol sur la température rectale.

Cette étude a été réalisée chez le rat. La température rectale des animaux, entreposés dans un local dont la température est réglée à 22°C ± 2°C, est relevée à l'aide d'un thermomètre électronique à sondes, avant, puis après administration de benpéridol.

Dans ces conditions expérimentales, le benpéridol est faiblement hypothermisant et son action est comparable à celle de l'halopéridol, alors que la chlorpromazine induit facilement une hypothermie franche.

b) action du benpéridol sur la pression artérielle et les médiateurs chimiques du système nerveux végétatif.

- chez le rat anesthésié à l'uréthane, l'administration par voie S.C. de 2,5 mg/kg de benpéridol réduit et diffère l'effet hypertenseur induit par la perfusion I.V. d'une solution de noradrénaline, au même titre d'ailleurs que l'administration d'halopéridol ou de chlorpromazine. Sur ce test cependant, la chlorpromazine est plus puissante que l'halopéridol ou le benpéridol.

- chez le chien anesthésié par administration I.V. d'un mélange d'acide diallyl-barbiturique (25 mg/kg), d'uréthane (200 mg/kg) et de pentobarbital (10 mg/kg), et prémédiqué par la morphine (2,5 mg/kg et par voie S.C.), la perfusion du produit à différentes doses a entraîné une augmentation de la circulation périphérique (mesurée à l'artère fémorale par un débimètre magnétique) précédant une diminution de la pression artérielle (relevée à l'aide de sondes reliées à un enregistreur électronique de pression). Celle-ci est accompagnée d'une tachycardie et d'une

tachypnée réflexes. Il n'y a pas d'anomalies électrocardiographiques.

Le benpéridol apparaît donc avant tout comme un hypotenseur périphérique.

c) action du benpéridol sur le diamètre pupillaire de la souris.

Le diamètre de la pupille a été mesuré avant et après l'administration par voie S.C. de la substance, à différentes posologies.

Dans ces conditions expérimentales, le benpéridol , comme l'halopéridol et la chlorpromazine, se montre totalement dépourvu d'activité sur le diamètre pupillaire de la souris.

d) action du benpéridol sur la musculature lisse.

Cette étude a été réalisée in vivo et in vitro.

- test in vivo : repas au charbon chez la souris. Sur ce test, le benpéridol n'agit pas sur la motricité intestinale; le transit digestif n'est pas influencé, sauf aux doses élevées, où le benpéridol provoque par ailleurs un état catatonique complet. Au reste, dans les conditions expérimentales, il se montre environ 3 fois moins efficient que l'halopéridol et environ 7 fois moins actif que la chlorpromazine.

- in vitro : le benpéridol n'exerce qu'une faible inhibition du spasme induit par l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye, n'a qu'une faible action sur le spasme induit par l'acétylcholine sur le duodénum isolé de lapin, et ne présente qu'une faible activité sur les spasmes induits par l'adrénaline et la noradrénaline sur la rate isolée de lapin.

Le profil d'activité de l'halopéridol est superposable.

Au contraire, sur le spasme provoqué par l'histamine, la chlorpromazine se montre 40 fois plus active que le benpéridol.

IX) Action sur la diurèse hydrominérale du chien

Dans ce test, dont nous ne détaillons pas le protocole, le benpéridol ne semble pas présenter d'activité sur la diurèse hydrominérale chez le chien.

C) MECANISME D'ACTION

Les approches électrophysiologiques, biochimiques et physico-chimiques ont été peu utilisées pour définir le Mécanisme d'Action des butyrophénones. Les quelques travaux biochimiques rapportés ne contiennent pas d'éléments importants. Aussi ne peut-on avancer quelque hypothèse sérieuse autre que celle d'une action centrale par action antiadrénalinique.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

TRAVAUX CLINIQUES ANTERIEURS

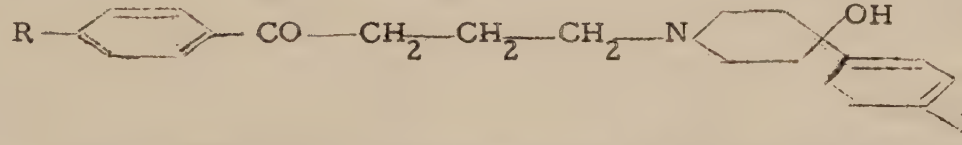
Après un bref rappel des recherches qui ont conduit à la naissance du benpéridol, nous voudrions faire, dans les pages suivantes, l'analyse bibliographique puis la synthèse des essais cliniques dont il a été l'objet et, à la lumière des effets thérapeutiques et latéraux observés, préciser le mode d'action de cette substance et sa place parmi les psychotropes.

HISTORIQUE - ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

C'est en 1952-1953 que la réserpine et la chlorpromazine ont complétement révolutionné les méthodes et les possibilités de la thérapeutique psychiatrique.

Cette double découverte a en effet marqué le début d'une série de recherches qui ont rapidement mis à la disposition des médecins une efflorescence de drogues nouvelles.

Parallèlement, c'est le développement d'un programme de travaux chimiques et pharmacodynamiques sur les pipéridines substituées qui a conduit à la découverte, par Paul A.J.JANSSEN, des importantes propriétés neuroleptiques d'amines tertiaires répondant au groupement chimique des 4-(4- hydroxy - 4phényl pipéridine) - butyrophénones.



Depuis 1958, 500 cétones basiques de ce type ont été synthétisées à partir de ce noyau dans les Laboratoires de Recherche du Dr.C.JANSSEN (Beerse - Belgique).

La famille des butyrophénones a déjà donné à la clinique divers dérivés d'utilisation quotidienne. Premier venu, le R.1623 ou halopéridol est un neuroleptique puissant, répondant bien à la définition qu'en ont donnée J.DELAY et P.DENIKER. Le R.2498 (tripéridol) voit à son tour le jour en 1960, et est tenu pour 1,5 à 2 fois plus actif que son prédécesseur à doses égales. Tous deux ont une importante action hallucinolytique et normalisent la sociabilité de 75% des schizophrènes (DIVRY, BOBON et COLLARD; J.DELAY et coll.). Plus récemment, le dipipéron (R.3345) est venu augmenter le groupe des butyrophénones; ce neuroleptique possède également une activité antipsychotique remarquable, moins puissante cependant que celle de l'halopéridol (BENTE, PFEIFFER et MULLER). Un quatrième dérivé, l'haloanisone (2028 MD) ou sédalande, seul composé de cette série possédant un cycle pipérazinique, n'est pas un

neuroleptique majeur aux doses usuelles, mais constitue une thérapeutique d'urgence des états comprenant une composante d'agitation ou d'exitation psychomotrice de quelque origine qu'ils soient (P.A.LAMBERT).

La psychopharmacothérapie s'est enrichie dernièrement d'un nouveau médicament , le benpéridol (R.4584), expérimenté en France sous le numéro 8089 C.B.

Huitième butyrophénone de synthèse étudiée en pharmacologie , le benpéridol a suscité depuis quatre ans de nombreux chercheurs, tant en France qu'à l'étranger.

Sur le plan clinique, à la suite du travail princeps dont elle a fait l'objet, en 1962, à la Clinique Psychiatrique de l'Université de LIEGE par J.BOBON, J.COLLARD et A.PINCHARD, concluant à un effet hypnogène et surtout akinétogène , cette nouvelle butyrophénone a été, à son tour, expérimentée en France.

- Les premiers résultats ont été rapportés à la Société Médico-Psychologique, lors de sa séance ordinaire du 28 Janvier 1963, par VALLADE et coll. qui en ont étudié les indications et les effets secondaires en milieu asilaire fermé sur une population exclusivement féminine, essentiellement constituée de malades chroniques dont l'âge s'échelonne de 14 à 94 ans, atteintes de troubles mentaux les plus divers et soumises à des thérapeutiques chimiothérapiques variées n'ayant en général pas donné les résultats espérés. Sur 25 malades traitées, ces auteurs obtiennent 17 bons ou très bons résultats et 8 résultats médiocres, et concluent à une efficacité certaine sur l'agitation psycho-motrice et les troubles du comportement et du caractère, efficacité qui leur "apparaît d'autant plus remarquable qu'il s'agissait en général de mauvais cas ayant déjà subi divers traitements neuroleptiques sans résultats très favorables ". Par contre, ils tiennent le pouvoir antipsychotique du produit pour médiocre, tout au moins dans les conditions où leur expérimentation a été conduite. Ils notent enfin quelques effets secondaires bénins : somnolence (14 cas), contractures (10 cas), crises excitomotrices (5 cas), et troubles vaso-moteurs à type d'érythrodermies du visage, d'acrocyanoses et de sueurs profuses.

- La même année, G.MILETTO et J.J.SACCO dans le cadre d'un hôpital général, dans un service de neuro-psychiatrie ouvert et dans un service de gérontologie, ont, à propos de 56 malades, dégagé l'indication qui pour eux s'avère primordiale, " l'agitation et l'excitation sous toutes ces formes, quels qu'en soient l'étiologie, la forme clinique, le contexte pathologique, l'évolution aiguë ou chronique". Ils notent également l'important effet hypnogène de la drogue, et soulignent la prudence à observer chez les enfants. En revanche, les troubles mentaux de la sénilité

bénéficient remarquablement d'une cure par le benpéridol. Les posologies utilisées varient de 0,5 à 6 mg par jour. L'effet calmant général se produit ici le plus souvent en 24 heures, et la sédation dure encore 24 heures environ après l'arrêt du traitement. Les succès sont satisfaisants dans l'agitation éthylique aiguë, à condition d'utiliser de fortes doses en I.M. Les auteurs n'ont pas cherché à juger de l'action antipsychotique du 8089 C.B. Mais, les premiers, ils mentionnent les résultats spectaculaires procurés par la cure de benpéridol dans les mouvements choréoathétosiques (3 cas = 3 succès francs). Les seuls incidents observés, des crises excito-motrices et dyskinétiques, ne sont survenues que chez des enfants.

En 1964, les publications se multiplient.

- P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON insistent sur l'excellence des résultats à faible dose dans les états d'agitation psycho-motrice et les troubles caractériels, et posent le problème de l'action anti-psychotique du benpéridol, selon eux, par ailleurs, peu hypnogène. Ces auteurs observent dès le second jour de traitement , outre des troubles vaso-moteurs, une augmentation du rythme respiratoire, une diminution de l'appétit (mais le besoin de boire se fait impérieux), un abattement soudain avec sensation de lassitude et de fatigue extrême avec pesanteur des membres, lenteur des mouvements, ralentissement idéo-moteur, sans ataxie. A cette première phase succède une deuxième durant laquelle l'accoutumance à la drogue s'effectue : la lassitude s'estompe, l'appétit revient, le rythme respiratoire bien qu'encore accéléré tend à se normaliser. En 2 à 3 semaines le retour à un équilibre satisfaisant est obtenu. C.CHATAGNON et P.A.CHATAGNON concluent : le 8089 C.B. est une médication très utile, puissante, bien tolérée et peu toxique ou pas, aux doses actives. Elle constitue un " traitement héroïque de l'agitation en gérontologie " et donne également des résultats constants pour l'apaisement des psychoses hallucinatoires chroniques.

- De leur côté, P.JUILLET et coll. , dans une étude portant sur 40 malades dans les états psychopathologiques d'installation récente (avec référence particulière à l'adulte jeune) remarquent que " l'effet thérapeutique porte principalement sur l'agitation psychomotrice : il est rapide, et ici réside le fait essentiel. A un degré moindre, il porte sur l'anxiété des délirants... C'est un excellent traitement d'urgence des syndromes d'excitation psychotiques, névrotiques et caractériels. Mais, utilisée isolément, la drogue ne semble pas modifier la structure du délire. " L'effet extra-pyramidal leur est apparu fréquent et mal toléré chez ces sujets jeunes, aisément corrigé toutefois par l'association : benpéridol - trihexyphénidyle - chlorpromazine.

- Ch.BARDENAT et M.CORMAN, sur une vingtaine de malades d'un service de femmes âgées de 18 à 78 ans, notent un effet hypnogène propre au produit, un effet potentialisateur des barbituriques, une action sédative certaine " au cours de divers états pathologiques où existait une suractivité permanente de nature et de degré variables, depuis la petite gesticulation inquiète incessante, l'incontinence motrice ou le rebâchage stéréotypé, jusqu'au grand déchaînement des actes. " Les effets " parasites " observés se limitent à 6 incidents : dans un cas il s'est agi d'un petit syndrome hallucinogène; dans un autre cas les auteurs ont observé de l'arythmie extra-systolique chez une malade ayant réagi par des troubles semblables à d'autres drogues neuroleptiques et en particulier à l'halopéridol; une sensation d'ivresse stuporeuse s'est manifestée chez une malade recevant, outre le 8009 C.B., 300 mg d'eunoctal et 2 mg d'halopéridol; le quatrième cas concerne l'apparition de tremblements avec une dose de 2 mg de benpéridol, au bout de 24 heures; ailleurs il s'est agi d'un tic bucco-lingual; enfin, chez une malade atteinte d'un syndrome de Gayet-Wernicke est survenue à la deuxième injection de 2mg du produit une crise neuro-végétative importante avec sueurs et cyanose, en même temps qu'une protusion de la langue et un plafonnement du regard.

- BOURNET et CARAT rapportent le résultat de leurs essais cliniques portant sur 43 malades traitées en milieu psychiatrique. Ils estiment qu' " il s'agit là d'un médicament bien toléré ", même chez les personnes très âgées. En outre, " le benpéridol est un produit entrant dans la classe des neuroleptiques car il répond aux principaux critères de la définition donnée par DELAY et DENIKER. Ce produit possède une importante action sédative. Son action antipsychotique paraît certaine à la fois sur les phénomènes hallucinatoires et les idées délirantes". Sur ce dernier point, ils font toutefois une restriction : le risque d'échec est d'autant plus grand que les troubles sont plus anciens.

- S'ils pensent que le 8009 C.B. a une action favorable sur l'agitation psychomotrice, M.GUILBERT et Mme M.F.DEQUICK, pour leur part, ne lui reconnaissent par contre " aucune influence sur le fond psychotique lui-même". La tolérance leur semble grande, les signes de la série extrapyramidale sont plus rares et moins importants qu'avec le R.1625.

- De l'ensemble de leurs observations, N.DUC, A.MONNIER et J.FRAYSSINET retiennent les points suivants : le benpéridol est une butyrophénone particulièrement efficace dans les états d'agitation et surtout dans les réactions caractérielles avec fond thymique maniaque; il s'est montré inefficace dans les états schizophréniques fixés.

- ACHAINTRE et coll. rejoignant en cela BOURNET et CARAT, font du 8089 C.B. un neuroleptique au sens du terme créé par J.DELAY et P.DENIKER. Leur expérimentation porte sur 35 malades femmes hospitalisées, puis parfois après leur sortie d'hôpital. Ils concluent à l'action antipsychotique du benpéridol, mais " dans les schizophrénies évoluées ou dans les psychoses hallucinatoires anciennes, elle est assez superficielle ; les résultats obtenus sont meilleurs dans les invasions schizophréniques ou dans les bouffées délirantes polymorphes". L'action catatonisante est celle aussi retrouvée par les auteurs. " L'effet thérapeutique du benpéridol est très bon dans les accès maniaques ", qu'il s'agisse de manie typique ou de ces formes atypiques, " batardes ", de plus en plus fréquentes; ACHAINTRE et coll. préconisent dans cette indication une dose d'emblée suffisante, au moins 6 mg et par voie I.M. et n'hésitent pas, au besoin, à porter cette dose à 8 ou 10 ou même 12 mg par jour. Chez le dément sénile, ils réservent l'emploi du 8089 C.B. aux " agités plus instables, plus anarchiques, plus loquaces " que les autres; la posologie est ici plus faible, de l'ordre de 2 à 4 mg. La tolérance, dans l'ensemble a été excellente.

- P.BROUSSOLE et Ch.GRUNTHALER font du 8089 C.B. un " neuroleptique majeur, plus sur des symptômes que des syndromes : agressivité, agitation psychomotrice, contact, coopération sociale ". Les effets secondaires leur sont apparus importants, essentiellement à type d'hypotonie avec akinésie, impatience des membres inférieurs; ils soulignent cependant la notion de susceptibilité individuelle.

- MM.GUYOTAT et MIRAILLET tirent leurs impressions cliniques de 56 cures de benpéridol. Les résultats statistiques globaux se décomposent comme suit :

bons résultats	:	18
résultats moyens	:	12
échecs	:	22
aggravations	:	4

L'analyse de ces résultats a conduit les auteurs aux constations suivantes :

Le 8089 C.B. ne semble pas avoir d'action supérieure à celle de l'halopéridol dans les épisodes maniaques aigus; la symptomatologie maniaque des schizophrènes n'est pas améliorée dans leurs observations;

L'action du 8089 C.B. est satisfaisante sur l'agressivité et l'excitation des oligophrènes (7 cas, 4 bons résultats);

Le 3089 C.B. paraît avoir une action favorable chez le vieillard hypersthénique;

L'action hallucinolytique du 3089 C.B. semble proche de celle de l'halopéridol pris comme référence;

Chez les schizophrènes, le benpéridol semble doué d'une action anti-autistique et d'une action de libération motrice. Les incidents d'intolérance ont été ceux des butyrophénones.

- En conclusion de leurs essais, P.A.LAMBERT et coll. insistent sur les caractéristiques particulières que semble présenter le 3089 C.B.: une action symptomatique sur l'agitation, mais aussi une bonne tolérance et des propriétés neuroleptiques réelles. " Les indications principales qui se dégagent d'une étude qui porte sur 52 cas traités en milieu hospitalier sont les syndromes hypomaniaques, les manifestations caractérielles et les troubles du comportement des déséquilibrés psychiques et des arriérés, les invasions schizophréniques davantage que les syndromes hébéphréno-catatoniques chroniques, les troubles du caractère et les manifestations psychotiques des vieillards, enfin les états d'excitation de l'alcoolisme. Le maniement du produit est facile, les effets secondaires sont ceux habituels aux neuroleptiques. La tolérance biologique à long terme est bonne."

- A la Réunion de Psychiatrie de l'Est, en Décembre 1964, R.POIRI S.STOIANOFF - NENOFF et M.STEINER ont dressé le bilan de 18 mois d'utilisation courante du benpéridol dans un service psychiatrique d'hôpital général et en font le " médicament type de l'agitation quelle qu'en soit, semble-t-il, la cause ". Ils soulignent, d'autre part, la fréquence d'importants syndromes neuroleptiques (tremblements extra-pyramidaux ou plus rarement contractures, syndromes excito-moteurs et crises oculogyres) lors de la prescription orale, et la sensibilité particulière des vieillards vis-à-vis de la drogue.

Des travaux consacrés en 1965 au benpéridol nous ne retiendrons que deux thèses, soutenues l'une devant la Faculté de Médecine de RENNES par Mme ABRAHAN, la seconde à PARIS par Mme GALLAND.

- Après avoir analysé l'action clinique du produit, Mme ABRAHAM reconnaît au benpéridol une place de choix parmi les neuroleptiques, tant en raison de son activité importante que de sa bonne tolérance. En conclusion, elle retient :

trois groupes d'indication principale : l'agitation sénile, les troubles du caractère et du comportement des arriérés profonds (8 cas

étudiés, 5 bons résultats) et des épileptiques, les syndromes choréiques qui sont remarquablement améliorés (2 cas, 2 bons résultats);

Une conduite thérapeutique : posologie progressive, prudente chez le vieillard, association d'un antiparkinsonien le matin et d'un barbiturique le soir.

- Tirant les conclusions de son étude portant sur l'observation de 40 malades traités en hôpital psychiatrique par le benpéridol , Mme GALLAND met l'accent sur la nécessité de réserver la forme injectable aux traitements d'attaque et de la relayer aussi vite que possible par la forme orale. Au demeurant celle-ci est également indiquée, même au départ, chez les vieillards et les enfants. La posologie efficace est de l'ordre , dans la plupart des cas, de 2 à 3 mg pro die; cependant des doses supérieures sont souvent nécessaires, dans les états maniaques notamment, pour obtenir une sédation complète et durable de l'agitation. Un traitement prolongé peut être suivi sans inconvénient. La tolérance locale et générale, immédiate et à long terme, a dans l'ensemble été excellente. Enfin, pour cet auteur, le benpéridol constitue " une médication d'urgence dans tous les états d'agitation aiguë et un traitement de fond dans les troubles du comportement et les états déficitaires : démence, arriération, éthylisme ". Il se trouve en outre particulièrement indiqué dans les états dépressifs et névrotiques et améliore souvent spectaculairement les syndromes choréiques.

Au terme de ce panorama analytique des travaux suscités par le 8009 C.B., une synthèse des effets thérapeutiques globaux et des effets secondaires observés nous permettra de mieux préciser les indications et les caractéristiques cliniques de ce produit.

ETUDE SYNTHETIQUE

A) PROTOCOLE EXPERIMENTAL - POPULATION ETUDIEE ET CONDUITE DU TRAITEMENT

- Choix des malades.

A l'exception de G.MILETTO et J.J.SACCO qui ont étendu leur expérimentation à des enfants, la plupart des auteurs se sont adressés en partie à des sujets " neufs ", vierges de toute thérapeutique neuroleptique, et en partie au sédiment asilaire des vieux malades psychiatriques chez lesquels divers traitements chimiothérapiques n'avaient pas donné les résultats

espérés; l'âge de ces malades s'échelonne en général de 18 à 80 ans.

- Modalités du traitement.

La plupart des auteurs ont surtout utilisé la forme orale du produit, plus maniable, réservant la forme injectable aux traitements d'attaque des états d'agitation aiguë.

La dose moyenne efficace est, pour la majorité d'entre eux, comprise entre 2 et 6 mg pro die. Des doses supérieures de l'ordre de 12 à 16 mg ont cependant été utilisées, soit en I.M. (ACHAINTRE et coll.), soit le plus souvent per os.

L'échelonnement des doses a été essentiellement adapté aux cas d'espèce. Tantôt la posologie a été d'emblée maximale, tantôt, au contraire, progressivement augmentée.

La durée du traitement est aussi essentiellement variable, s'étendant de 1 jour (Ch.BARDENAT et M.CORMAN) à plusieurs mois. La dose totale prescrite a dépassé le gramme plusieurs fois dans l'expérimentation entreprise par MM.ACHAINTRE , BURGAT, DESMETTRE et PETROD; une fois elle fut de 2.480 mg , une autre fois de 3.840 mg. Ces auteurs n'ont observé ni incident, ni effet d'assuétude.

Le benpéridol a été utilisé seul ou en association avec d'autres neuroleptiques. Généralement, le schéma thérapeutique suivant a été adopté :

malades neufs : 8089 C.B. d'emblée
malades chroniques : substitution après un temps de latence de plusieurs jours, de tout ou partie du traitement antérieur par le benpéridol.

En cours de traitement, et pour compléter ou corriger l'action de la butyrophénone, adjonction fréquente d'un neuroleptique de type sédatif ou anxiolytique (chlorpromazine, acépromazine, thioridazine, lévomépromazine) ou d'un barbiturique, et d'un anti-parkinsonien (surtout le trihexiphénidyle).

B) EFFETS THERAPEUTIQUES GLOBAUX

Les divers travaux que nous avons passés en revue conduisent à attribuer au benpéridol trois indications majeures :

- les états d'agitation psychomotrice,
- les troubles du caractère et du comportement,
- les mouvements anormaux.

1) Benpéridol et Etats d'Agitation

- Dans les Psychoses Aiguës

Des résultats satisfaisants ont été obtenus :

a) dans les états d'agitation maniaque.

P.JUILLET et coll. ont obtenus, sur 5 cas d'épisodes maniaques traités par le benpéridol, 1 guérison et 4 améliorations très nettes. N.DUC enregistre de son côté 7 excellents résultats et 1 amélioration moyenne sur 8 cas. De très bons résultats sont encore signalés par BOURNET et CARAT, P.GUILBERT et Mme M.F.DEQUICK, A.ACHAINTRE, P.A.LAMBERT, Mme ABRAHAM et Mme GALLAND. Au contraire, MM.GUYOTAT et MIRAILLET n'ont pas eu l'impression que le 8089 C.B. ait eu une action supérieure à celle de l'halopéridol dans cette indication (4 cas, 2 bons résultats et 2 échecs).

b) dans les bouffées délirantes.

Tous les auteurs font ici état de l'excellence des résultats obtenus. P.BOURNET et R.CARAT rapportent 2 cas, 2 bons résultats, et remarquent que le benpéridol " a entraîné rapidement une sédation de l'agitation psychomotrice et une disparition des idées délirantes et phénomènes hallucinatoires coexistants". JUILLET et coll. mentionnent 1 guérison et 2 améliorations sur 3 malades traités. N.DUC, ACHAINTRE, et GUYOTAT apportent des résultats concordants.

L'action du benpéridol paraît à l'opposé plus inconstante à BOURNET et CARAT :

c) dans la mélancolie avec composante anxieuse.

Pourtant, une fois (sur 2 observations) celle-ci s'est trouvée nettement diminuée du fait de la prise de 8089 C.B.

A condition d'utiliser des doses fortes d'emblée en I.M., des résultats intéressants peuvent être obtenus :

d) dans l'agitation éthylique aiguë,

pour MILETTO et SACCO (sur 10 délires aigus ou subaigus ces auteurs obtiennent 6 bons résultats, 3 résultats moyens, 1 échec). P.A. LAMBERT et coll. soulignent de leur côté l'action remarquable du benpéridol dans les états d'excitation psychomotrice du prédélirium.

Enfin,

e) la symptomatologie maniaque des schizophrènes

n'a pas été améliorée par le 8089 C.B. dans les observations de GUYOTAT et MIRAILLET (2 cas : 2 échecs).

- Dans les Psychoses Chroniques

a) schizophrénie.

Seules les formes de début pourraient bénéficier de ce traitement. " Dans les schizophrénies récentes comme les invasions schizophréniques, l'action antipsychotique existe pour le benpéridol " (A.ACHAINTRE et coll.). " L'action sur le noyau psychotique, sur la dissociation, l'autisme, les hallucinations, le délire particulier à ces malades est indiscutable, notamment dans les cas d'invasions schizophréniques, ceci pour des doses allant de 6 à 8 mg par voie parentérale et de 6 à 16 mg per os " (P.A.LAMBERT et coll.). BOURNEF et CARAT relatent une amélioration survenue chez une de leurs malades au bout d'une semaine de traitement, avec disparition des phénomènes hallucinatoires auditifs et critique du syndrome d'influence présenté au début.

Au contraire, le 8089 C.B. s'est montré inefficace, pour N.DUC, A.MONNIER et J.FRAYSSINET, dans les états schizophréniques fixés. ACHAINTRE et coll. tiennent ici l'action antipsychotique du produit pour assez superficielle. P.A.LAMBERT et coll. obtiennent des résultats comparativement moins bons que ceux procurés par d'autres neuroleptiques qui leur paraissent plus spécifiques, tels la trifluopérazine, la thiopropérazine ou l'halopéridol. Enfin, ROYER et Melle TONNEL dont l'étude porte sur 19 schizophrènes hospitalisés depuis plusieurs années, obtiennent 2 améliorations légères, 7 échecs et 3 aggravations. Sur 9 malades traités, Mme GALLAND n'obtient que 2 améliorations, dont 1 très bon résultat.

b) les psychoses hallucinatoires chroniques

sont diversement influencées par la cure de benpéridol, selon les

auteurs. P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON obtiennent des résultats quasi constants pour l'apaisement de ces états psychotiques chroniques. A l'opposé A.ACHAINTRE et coll. n'ont obtenu que des résultats "superficiels". Ces résultats concordent avec ceux de GUYOTAT et MIRAILLET qui, sur 12 cas, obtiennent 2 améliorations nettes, 2 améliorations légères, 6 échecs et 2 aggravations.

c) les délires chroniques

s'estompent dans un pourcentage d'observations non négligeable. C'est ainsi que sur 13 malades traités par le 8089 C.B. BOURNET et CARAT ont eu :

3 bons résultats,
4 améliorations de moyenne importance, permettant toutefois la sortie avec retour dans le milieu familial,.
6 échecs ou résultats faibles.

- Dans les Etats d'Agitation Névrotique

Le nombre des observations est ici plus restreint.

a) les dépressions névrotiques

constituent une bonne indication du benpéridol, pour BOURNET et CARAT (4 bons résultats sur 6 malades traitées), et pour JUILLET et coll. (2 améliorations nettes, 2 améliorations moyennes sur 5 malades traités).

b) les névroses de caractère

avec réactions sthéniques ont fourni à JUILLET et ses coll. 3 très bons et 1 bon résultats sur 4 cas traités.

Au contraire,

c) le pithiatisme

traité par le 8089 C.B. a abouti à un échec pour VALLADE et ses coll. (2 cas, 2 résultats médiocres).

d) les névroses obsessionnelles

ne sont pas améliorées par le benpéridol (MILETTO et JACCO : 1 cas, 1 échec; GUYOTAT : 1 cas , 1 échec).

II) Benpéridol et Troubles du Caractère et du Comportement

- Chez le Vieillard

La quasi totalité des auteurs s'accorde à reconnaître au benpéridol un effet calmant général, intéressant dans le traitement de l'agitation sénile et de la turbulence du vieillard. "Ce produit , qui nous a donné 76% de succès et 24% de résultats moyens avec doses minimes, action prompte et tolérance parfaite à cette posologie, nous a paru le calmant électif de ce type d'agitation, le meilleur que nous ayons connu jusqu'ici en gérontologie" (MILETTO et SACCO). BOURNET et CARAT obtiennent 6 effets positifs sur 8 malades traitées. Le benpéridol est " le traitement héroïque de l'agitation en gérontologie " (P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON). Mme ABRAHAM, enfin, donne 12 améliorations franches pour 17 malades ayant reçu du 8089 C.B.

Pour ces auteurs, la butyrophénone agirait sur l'agitation diurne et la turbulence nocturne sans dépression de la vigilance; dans la journée, ces vieillards peuvent vaquer à leurs menues occupations sans somnolence, mais avec une activité motrice réduite.

Toutefois, en raison de la fragilité particulière de ces sujets, MILETTO et SACCO, puis P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON , A.ACHAINTRE et coll., P.A.LAMBERT et coll., et plus tard Mme ABRAHAM et Mme GALLAND, mettent l'accent sur la nécessité de respecter quelques précautions : posologie faible, pendant peu de jours, en éliminant les cas où l'altération de l'état général est profonde, et en utilisant la forme buvable.

- Chez les Oligophrènes

Dans l'ensemble les résultats procurés par la cure de 8089 C.B. sont jugés satisfaisants par les auteurs qui ont traité ces sujets. Sur 12 cas , M.GUILBERT et Mme M.F.DEQUICK obtiennent 5 améliorations, 2 résultats identiques, 5 échecs. DUC et coll. donnent 4 bons résultats et 2 résultats nuls sur 6 observations. GUYOTAT obtient de son côté 4 résultats positifs sur 7 malades traités, et Mme ABRAHAMM signale 5 améliorations franches, 1 amélioration légère et 2 échecs sur 8 cas étudiés.

- Chez l'Enfant

Seuls G.MILETTO et J.J.SACCO ont étendu leur expérimentation à des enfants.

Ils font état de 4 observations d'enfants débiles hypersthéniques agités, opposants. Une très faible dose de 0,75 mg a amené une très franche sédation de l'instabilité et de l'agitation , chez 3 d'entre eux. Le quatrième âgé de 9 ans, grand instable avec agitation incessante, turbulence, cris, venait d'être opéré d'une cardiophatie " gravissime "; il prenait de longue date l'association halopéridol 3 mg + alimémazine 60 mg : ce cocktail fut remplacé par 1,5 mg de benpéridol pro die. Le résultat s'avéra excellent.

Devant ce succès, des essais furent encore tentés par ces auteurs sur 8 enfants instables. Malheureusement à la troisième prise du médicament, 7 d'entre eux ont présenté un ou plusieurs accès dyskinétiques imposant l'arrêt de la prescription . Il s'est agi 3 fois de spasme en rétrocolis avec plafonnement oculaire et contracture de la nuque , 2 fois de crises de protrusion linguale, 2 fois de dyskinésies plus complexes avec torticolis, crises oculogyres, contractures postérieures, spasme bucco-lingual.

III) Benpéridol et Syndromes choréiques

MILETTO et SACCO rapportent 3 cas :

- Chorée post-traumatique évoluant depuis 20 ans et rebelle à tout traitement . "Succés parfait ".

- Chorée post-ballique , après accident vasculaire. "Succès parfait ".

- Chorée de Sydenham récente chez une enfant de 11 ans guérie en 3 jours.

Cette étude de l'action spectaculaire du benpéridol dans les mouvements anormaux pathologiques a été reprise par Mme ABRAHAM qui, à propos de 2 observations, souligne la réduction sensible des mouvements choréiques , de l'agitation, de l'agressivité et de l'impulsivité.

Mme GALLAND,de son côté ,obtient 2 effets positifs sur 2 cas de chorée héréditaire.

C) EFFETS LATERAUX OBSERVES

Les réactions secondaires ont particulièrement retenu l'attention des divers expérimentateurs.

I) Le Syndrome Neurologique

- L'effet akinétogène

Il est apparu prépondérant à BOBON et coll. qui, dans leur expérimentation, ont observé 21 akinésies précoces pour 24 malades traités.

P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON ont particulièrement bien étudié le tableau clinique provoqué par l'action du benpéridol. Nous avons résumé leurs constatations dans notre Analyse Bibliographique. Aussi bien nous bornerons-nous à signaler que, pour ces auteurs, l'akinésie apparaît dès le second jour du traitement et se caractérise par un état d'engourdissement, de grande lassitude, d'anéantissement. L'orthostatisme et la marche deviennent pénibles. Le sujet réclame l'alitement, mais n'est pas somnolent; l'esprit reste vigile . A cette première phase, d'une durée de 2 à 5 jours, fait suite à une deuxième phase, celle de l'accoutumance au produit avec régression puis disparition de l'abattement et réapparition de besoin d'action d'abord timide, puis bientôt affirmé.

- Les accès dyskinétiques

Ils peuvent revêtir différents aspects : myoclonies, contractures (VALLADE et coll.),crises excitomotrices (MILETTO et SACCO), crises oculogyres avec plafonnement du regard, tics bucco-masticateurs, spasmes de torsion, inquiétudes musculaires, tasicinésie (4 cas dans l'expérimentation de BOURNET et CARAT), acathésie (4 cas dans l'étude de P.JUILLET et coll.), tremblements surtout.

Ces manifestations, de type extra-pyramidal, sont apparues d'autant plus fréquentes et d'autant plus intenses que les malades traités étaient plus jeunes (MILETTO et SACCO, P.JUILLET et coll.). Chez les adultes, elles sont moins spectaculaires et facilement corrigées par l'adjonction d'un antiparkinsonien (trihexyphénidyle surtout).

II) L'effet hypnogène

Il a été souligné par Ch.BARDENAT et M.CORMAN qui l'ont constaté dans 3 cas sur 5. Le sommeil ainsi obtenu est normalement réversible et a les caractères d'un sommeil naturel.

Auparavant, VALLADE et coll. avaient étudié cet effet et concluaient au pouvoir hypnotique certain du 8089 C.B."sous réserve cependant :

1° d'utiliser des doses suffisantes (supérieures à 5 mg)
2° de l'utiliser en association avec un produit inducteur du sommeil."

P.BOURNET et R.CARAT ont observé une somnolence diurne, à 4 ou 5 reprises chez leurs malades en traitement , et, rejoignant en cela l'opinion de BOBON et coll., ils remarquent que " cela n'a jamais été un gros handicap; au contraire, il semble que ce soit là un des avantages du médicament."

P.A. et C. CHATAGNON estiment que le 8089 C.B. est peu hypnogène aux doses qu'ils ont utilisées (0,25 à 4 mg).

Dans l'ensemble des cas qu'ils ont analysés, P.JUILLET et coll. observent que les nuits ont été meilleures, le sommeil plus profond, sans cauchemars ni réveils de la deuxième moitié de la nuit. Dans 4 cas seulement, l'effet hypnogène a été retrouvé dans la journée.

Une somnolence diurne est encore signalée par ACHAINTRE et coll., LAMBERT et coll., Mme ABRAHAM et Mme GALLAND . A noter que cette somnolence s'accompagne parfois, pour ces auteurs, d'une insomnie nocturne qui conduit à déplacer les doses vers le soir (ACHAINTRE) ou nécessite, le plus souvent, l'adjonction d'un barbiturique.

Terminons en mentionnant que, selon GUYOTAT, l'action hypnogène est à peu près inexistante pour une posologie moyenne de 3 à 5 mg, sauf chez le vieillard; résultat concordant avec l'opinion précédemment émise par CHATAGNON.

III) Réactions secondaires neuro-végétatives

Ont été signalés :

des troubles vaso-moteurs : érythrodermies du visage, acrocyanoses, sueurs profuses (VALLADE et coll.); sueurs et cyanose(Ch.BARDENAT et M.CORMAN); érythèmes discrets,fugaces, de la face, du thorax et de l'abdomen (CHATAGNON);

de l'hypercrinie sébacée (JUILLET : 3 cas; Mme GALLAND);

de l'hypersialorrhée (12 cas chez ROYER);

de l'hypersudation, lors de la première semaine de traitement, avec soif impérieuse (P.A. et C.CHATAGNON).

IV) Autres effets cliniques

- P.A. et C.CHATAGNON signalent une polypnée lors de la première phase, celle de l'adaptation à la butyrophénone. A l'encontre des observations de ces auteurs, P.JUILLET et coll. n'ont pas enregistré, chez leurs malades, de variation significative du rythme respiratoire.

- Quelques modifications tensionnelles ont été consignées par VALLADE et coll. qui notent une discrète élévation des chiffres tensionnels maxima et un pincement assez net de la différentielle. Pour M.GUILBERT et Mme M.F.DEQUICK cette action sur la tension artérielle est pratiquement inexistante. Cette opinion est partagée par JUILLET qui n'a pas noté de variation tensionnelle, même après injection I.M. de 2 mg du produit. Un seul cas de chute tensionnelle (de 13/7 à 10/6) est rapporté par BOURNET et CARAT. ROYER signale un collapsus, mais chez un malade souffrant déjà d'une cardiopathie révélée en cours de traitement. GUYOTAT et MIRAILLET ont observé des lipothymies, des sensations vertigineuses avec marche ébrieuse, quelques nausées; il s'agissait de troubles liés à une hypotension cliniquement chiffrée (avec une maxima voisine de 10) apparaissant à la faveur de l'effort physique, mais cédant à l'adjonction d'analeptiques cardio-vasculaires.

- Le rythme cardiaque est souvent ralenti, ainsi que le constate CHATAGNON. Mais il n'y a pas eu de troubles de la conduction, à la lecture de l'électrocardiogramme(MILETTO et SACCO; P.A. et C.CHATAGNON). BARDENAT et CORMAN mentionnent cependant une arythmie extrasystolique survenue chez une de leurs malades traitées par le benpéridol qui réagissait, au demeurant, par des troubles semblables à l'administration d'halopéridol.

- Le 3089 C.B. ne provoque pas d'intolérance digestive (P.JUILLET et coll.). Cependant, P.A.CHATAGNON et C.CHATAGNON signalent, lors de la première phase d'action de la butyrophénone, la survenue d'une inappétence qui , jointe à la déshydratation par suite de la trans-

piration et de la polypnée, entraîne une chute de poids rapide, très aisément compensée dès la phase d'accoutumance par le retour spontané de l'appétit. Ces constatations devaient être confirmées par Mme ABRAHAM.

- le 8089 C.B. n'est pas hypothermisant.

- Il est également intéressant de noter qu'il est dépourvu d'effet épileptogène (VALLADE, CHATAGNON, JUILLET). Les malades comitiaux traités n'ont pas vu leurs crises augmenter.

- GUYOTAT, enfin, signale une impuissance totale chez un de ses malades (hypochondriaque traité avec succès depuis plusieurs mois).

V) Effets biologiques et électroencéphalographiques

- Tous les examens biochimiques et hématologiques (N.F.S., V.S., azotémie, glycémie, recherches de la protéinurie, de la glycosurie et des corps cétoniques urinaires, tests hépatiques, cholestérolémie, électrophorèse des protéines sanguines sur papier et en gel d'amidon, phosphatases alcalines, transaminases), en cours et en fin de traitement, se sont révélés normaux.

- Les effets électroencéphalographiques du benpéridol sont pratiquement négligeables, même lorsque les tracés ont été enregistrés après une injection parentérale de la drogue (VALLADE et coll.). P.JUILLET observe cependant que dans une de ses observations sont apparues, à l'hyperpnée surtout, des ondes lentes postérieures; la normalisation s'est effectuée 5 jours après l'arrêt du traitement.

MODALITES DE L'ACTION DU BENPERIDOL

Au terme de leurs essais cliniques, tous les auteurs reconnaissent au 8089 C.B., trois effets principaux :

- un effet akinétogène,

- un effet sédatif,

- un effet potentialisateur des autres neuroleptiques.

En outre, il est apparu que le benpéridol agit rapidement : " en 1, 2 ou 3 jours l'agitation, les troubles caractériels sont jugulés" (CHATAGNON). Mme ABRAHAM précise : " action rapide qui se manifeste peu de temps après la première cure, une à deux heures environ pour la forme buccale, un quart d'heure à vingt minutes pour la forme parentérale."

Il n'y a pas d'effet cumulatif notable (P.A. et C. CHATAGNON, Mme ABRAHAM), l'élimination de la drogue est rapide. Les troubles réapparaissent pratiquement à l'arrêt de la thérapeutique (Mme ABRAHAM). Il est alors possible de reprendre la médication sans inconvénient, l'action d'apaisement est tout aussi rapide (P.A. et C.CHATAGNON).

MILLETO et CACCO au contraire ont noté une certaine accumulation qu'ils qualifient cependant de "légère", au cours de nombreux arrêts et reprises de traitements effectués à titre de vérification.

Une certaine accoutumance au produit survient après un temps variable (3 semaines à 1 mois) ainsi que l'a souligné Mme ABRAHAM. Un retour offensif de l'agitation ou des troubles du caractère est possible. Il est alors nécessaire d'augmenter les doses pour maintenir l'effet désiré.

A) EFFET AKINETOGENE

Nous avons déjà souligné cette propriété originale du benpéridol, dans les pages précédentes. Mentionnons seulement que la sédation des états d'agitation par le produit est liée à son pouvoir akinétogène : " à l'état de grande excitation fait place assez brusquement une place d'anéantissement physique et volitionnel " (P.A. et C.CHATAGNON).

B) EFFET SEDATIF

A l'unanimité, tous les auteurs reconnaissent au benpéridol un effet calmant général puissant. Pour MM. F.BOURNET et R.CARAT " l'effet sédatif rejoint l'action hypnogène du 8089 C.B. pour calmer les malades tant durant la journée que pendant la nuit ". BOBON et coll. en font un hypnogène plus puissant que la lévomépromazine.

C) EFFET POTENTIALISATEUR DES AUTRES NEUROLEPTIQUES

Cet effet est notamment souligné par P.JUILLET et coll. qui retiennent " la supériorité de l'association 8089 C.B.-chlorpromazine sur celle du R.1625 isolé, dans certains syndromes d'excitation maniaque."

Pour N.DUC et coll. " le benpéridol doit autant que possible être prescrit seul en dehors de toute association de neuroleptiques, qui favorise incontestablement l'apparition de manifestations extra-pyramidales".

De son côté Mme ABRAHAM, qui tient pour intéressante l'action potentialisatrice vis-à-vis d'autres neuroplégiques, notamment la thioridazine, la chlorpromazine et la lévomépromazine, recommande la plus grande prudence, car elle vit apparaître un syndrome malin chez une maniaque à la suite de l'association benpéridol 4 mg + chlorpromazine 900 mg.

D) EFFET POTENTIALISATEUR DES BARBITURIQUES

Il a tout d'abord été mentionné par Ch.BARDENAT et M.CORMAN, qui ont administré le 8089 C.B. comme additif à une thérapeutique hypnogène dont l'effet se montrait insuffisant ou lorsqu'ils désiraient limiter la dose de barbiturique pour éviter une trop importante dépression de la vigilance diurne. Leurs 19 essais ont tous été positifs.

Par la suite MM. P.GROUSSOLE et Ch.GRUNTHALER devaient faire la même constatation. Dans 8 observations d'agitation très importante et rebelle, ils ont associé l'eunoctal I.M. à des doses allant de 0,25 g à 0,50 g/24 heures. Ils ont obtenu une sédation rapide sans rechute lorsqu'ils continuaient le benpéridol seul.

E) AUTRES MODES D'ACTION

I) L'action anxiolytique

L'action anxiolytique du médicament paraît " assez variable " à BOURNET et CARAT, mais cependant " non négligeable " notamment

dans les états dépressifs simples.

II) Le Pouvoir antipsychotique

Le pouvoir antipsychotique du benpéridol est très controversé.

Certains auteurs n'ont pas étudié la butyrophénone sous cet angle (MILETTO et SACCO).

D'autres ne lui reconnaissent aucune influence sur le noyau psychotique lui-même (VALLADE et coll., M.GUILBERT).

D'autres encore sont plus nuancés (P.A. et C.CHATAGNON).

Les derniers enfin estiment que le 8089 C.B. n'a pas seulement un effet immédiatement sédatif, mais qu'il agit aussi en profondeur sur le fond psychotique (P.A. LAMBERT et coll.). BOURNET et CARAT ont pu constater " une action antipsychotique certaine du benpéridol ", à la condition toutefois que les troubles n'évoluent pas de longue date.

Pour conclure ce chapitre de l'Historique, nous essayerons de situer le benpéridol dans la gamme des psychotropes.

SITUATION DU BENPERIDOL DANS LA PSYCHOPHARMACO-THERAPIE

Précisons avant toute chose qu'il s'agit d'un Psychotrope, à savoir d'une substance chimique à tropisme psychologique, c'est-à-dire dont l'activité princeps est de modifier de l'une ou l'autre façon l'activité mentale.

Au sein de cette vaste famille, il se classe dans le groupe des Psycholeptiques et le sous-groupe des Neuroleptiques (classification selon DELAY); ces derniers se définissent par 5 critères (J.DELAY et P.DENIKER) :

- action psycholeptique sans effet narcotique vrai (état d'indifférence très spécial),

- efficacité contre l'excitation, l'agitation et l'agressivité.

- réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques (actions anti-confusionnelle, anti-hallucinatoire, anti-délirante, stimulante dans la schizophrénie),

- production de syndromes neurologiques (syndromes extrapyramidal et excitomoteur) et diencéphaliques (effet neurovégétatif),

- enfin, action sous-corticale prédominante.

Il est apparu par la suite que certaines substances neuroleptiques sont plus sédatives et moins antipsychotiques, manifestent plus d'effets secondaires de type végétatif que de type neurologique, et vice versa. C'est ainsi qu'on a tenté de classer les neuroleptiques entre deux extrêmes, sur une ligne les situant de gauche à droite, des neuroleptiques les plus sédatifs jusqu'aux antipsychotiques les plus puissants (neuroleptiques majeurs) : c'est le principe même de la classification de LAMBERT et REVOL.

A la lumière des travaux que nous avons passés en revue, le benpéridol se situerait comme l'halopéridol dans la série des dérivés de droite qui présentent les caractèristiques suivantes :

Indications privilégiées :

Hallucinations - Délires - Agitation Psychotique.

Effets secondaires :

Fréquents : syndromes extrapyramidal et excitomoteur.

Rares : somnolence, hypotension.

Sur le plan pharmacologique :

Action cataleptisante.

CHAPITRE III

NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE

Avant de rapporter nos observations et nos résultats, nous envisagerons successivement le cadre de notre expérimentation et la population étudiée, la conduite des traitements et enfin les éléments de la surveillance clinique et paraclinique de nos malades.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

A) CADRE D'EXPERIMENTATION-MATERIEL D'ETUDE

I) Le Cadre

Avant toutes choses, il nous paraît important de replacer ces essais cliniques dans leur cadre : notre étude a été entreprise dans le Service du Docteur Michel MONROY, Médecin-Chef de la 1ère Division-Hommes, à l'Hôpital Psychiatrique Départemental de LORQUIN (Moselle). Il s'agit d'un Service encombré avec près de 300 malades mais qui surtout doit faire face à un afflux d'admissions d'environ 800 malades chaque année.

L'expérimentation sur le benpéridol a été conduite dans 2 pavillons d'aspect très différent :

- l'un moderne, groupant un peu plus de 100 malades,
- l'autre beaucoup plus vétuste comprenant 3 unités de soins superposées, avec en tout 200 malades.

Dans le premier cas, le mouvement du pavillon est plus important, les contacts avec le médecin sont plus fréquents; dans le second cas, une forte proportion de chroniques limite le mouvement et les malades plus nombreux sont vus moins souvent.

II) La Population étudiée

Notre expérimentation a porté sur 47 malades de sexe masculin et tous, à l'exception d'un seul (Obs.n°25), étaient hospitalisés en service fermé.

- Le recrutement

Nous n'avons pas envisagé de sélection systématique; au contraire,

nous nous sommes efforcés de couvrir un large éventail des syndromes cliniques les plus fréquemment rencontrés : toutefois, reprenant les conclusions de nos prédécesseurs, nous avons préférentiellement administré le produit aux malades agités ou présentant des troubles du caractère et du comportement.

- L'âge des gens traités

Est très variable, s'échelonnant de 17 à 69 ans, en majorité des adultes de 25 à 40 ans.

Il se répartit de la façon suivante :

moins de 25 ans	:	7 malades,
de 25 à 40 ans	:	20 malades,
de 40 à 50 ans	:	11 malades,
de 50 à 60 ans	:	6 malades,
de 60 à 70 ans	:	3 malades.

- L'ancienneté des troubles

Présentés par nos malades nous apparaît comme très importante. Aussi avons-nous établi, dans le tableau suivant, le temps depuis lequel ils sont hospitalisés dans le Service :

depuis moins de 6 mois	:	27 cas,
de 6 mois à 1 an	:	9 cas,
de 1 an à 5 ans	:	7 cas,
de 5 ans à 10 ans	:	1 cas,
depuis plus de 10 ans	:	3 cas.

Un tel tableau manque évidemment de fidélité, puisqu'il ne tient pas compte des rechutes et des hospitalisations antérieures, ni du fait que certaines affections ont pu être longtemps méconnues ou traitées en dehors du milieu hospitalier psychiatrique.

En outre, il faut noter que dans un bon nombre de cas il s'agit de chroniques qui, recevant de multiples et différentes médications neuroleptiques depuis de longs mois et même pour certains depuis des années, ont été déjà influencés par ces thérapeutiques même si l'amélioration fut minime. Par conséquent, le statu quo lors du traitement par le benpéridol est à prendre en considération. Enfin ces malades, lorsqu'il s'est agi de substitution, sont probablement restés sous l'effet des derniers médicaments

reçus avant le benpéridol, cette substitution s'étant effectuée du jour au lendemain pour la plupart.

- Sur le plan nosographique

Nous pouvons les répartir en 2 groupes inégaux :

a) maladies mentales aiguës : 16 cas, soit :

7 états maniaques ou psychoses maniaco-dépressives (obs. n°1 à 7),
1 mélancolie d'involution (obs. n°44),
4 psychoses délirantes aiguës (obs. n°8, 9, 23 et 24),
4 psychoses confusionnelles, dont 2 psychoses confuso-oniriques (obs. n°10 et 27), 1 psychopolynévrite de Korsakov (obs. n°28), et 1 psychose confusionnelle post-traumatique (obs. n°11).

b) maladies mentales chroniques : 31 cas, soit :

4 déséquilibres psychiques (obs. n°12, 32, 33 et 34),
1 psychose délirante systématisée de persécution (obs. n°13),
3 délires alcooliques chroniques systématisés (obs. n°29, 30 et 31),
1 psychose hallucinatoire chronique (obs. n°45),
12 états dissociatifs (obs. n°14 à 18, 35 à 39, 46 et 47),
3 démences, dont 1 démence post-traumatique (obs. n°19) et 2 démences alcooliques (obs. n°20 et 21),
7 états d'arriération (obs. n°22, 25, 26, 40 à 43).

B) CONDUITE DES TRAITEMENTS

I) Les formes médicamenteuses

Nous avons eu à notre disposition 3 formes médicamenteuses :

- comprimés sécables dosés à 2 mg de principe actif,
- solution buvable dosée à 2 mg pour 1 ml (= XX gouttes),
- soluté injectable par voie I.M. dosé à 0,5 mg par ml (1 ampoule = 2 ml = 1 mg de benpéridol).

Nous avons utilisé ces 3 formes :

la forme injectable a été réservée aux traitements d'attaque, notamment en cas d'agitation psycho-motrice intense, et rapidement relayée par l'une des formes orales, dès que la coopération du malade devenait satisfaisante;

la forme buvable a eu la préférence chez des vieillards et les adolescents, d'une façon générale chez tous les sujets pour lesquels la notion de sensibilité individuelle ou la fréquence des manifestations d'intolérance vis-à-vis des neuroleptiques incitent à la prudence. Cette forme nous est en effet apparue plus maniable que :

les comprimés, auxquels nous avons eu recours en de plus rares occasions.

II) La posologie

Est extrêmement variable, s'échelonnant de 1 à 18 mg pro die, dose maxima atteinte par voie orale.

D'une façon générale :

lors de nos traitements d'attaque en cas d'agitation aiguë, nous avons utilisé la voie I.M. sans jamais excéder 3 mg/24 heures, sauf en de très rares circonstances;

chez les vieillards, nous avons débuté la cure par une dose faible de l'ordre du mg. Toutefois, chez notre malade le plus âgé (obs. n°20), nous avons pu administrer quotidiennement 6 mg de benpéridol pendant 5 mois; une importante réduction de l'appétit qui s'est accompagnée d'un amaigrissement de 10 kg nous a contraint d'interrompre la thérapeutique chez ce malade.

Nous avons réuni en un tableau nos posologies moyennes :

moins de 5 mg	:	15 cas,
de 5 à 8 mg	:	14 cas,
de 8 à 12 mg	:	11 cas,
plus de 12 mg	:	7 cas.

Ici encore, il convient cependant de souligner le manque de fidélité d'un tel tableau, car il ne tient pas compte des modifications de posologie intervenant en cours de traitement.

III) La durée du traitement

Elle a été essentiellement fonction des résultats thérapeutiques et de la tolérance du médicament :

inférieure à 15 jours chez	:	3 malades,
de 15 à 60 jours chez	:	9 malades,
de 60 à 120 jours chez	:	14 malades,
de 120 à 250 jours chez	:	15 malades,
supérieure à 250 jours chez	:	6 malades.

Exceptionnellement, nous avons dû interrompre prématurément le traitement ou diminuer la posologie du fait de l'importance des phénomènes secondaires et de leur mauvaise tolérance.

Notre expérimentation clinique s'étend sur 11 mois; elle a débuté en Février 1965, nos derniers essais thérapeutiques ont été faits en Décembre de la même année.

IV) Les associations médicamenteuses

En ce qui concerne les associations, le benpéridol a été donné seul avec correcteur (trihexiphénidyle, méphénamine ou étybenzatropine) dans deux tiers des cas, associé à un autre neuroleptique (halopéridol, tripéridol, chlorpromazine, lévomépromazine, propériciazine ou prochlorpérazine) dans un tiers des cas, à un hypnogène (pentobarbital, mépronizine) ou un thymoanaleptique (imipramine, insidon) en de plus rares occasions.

D'une façon générale :

pour les " entrants ", le benpéridol a été prescrit seul d'emblée comme neuroleptique;

pour les chroniques déjà en traitement, nous avons ajouté ou substitué le benpéridol au neuroleptique ou à l'un d'entre eux lorsque cette thérapeutique s'avérait insuffisante ou inefficace;

enfin, au cours des cures par le benpéridol, il a parfois été nécessaire d'associer un autre neuroleptique pour compléter son action.

D'autre part nous avons conservé sans aucune modification le traitement anti-épileptique de nos malades comitiaux.

C) ELEMENTS DE LA SURVEILLANCE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DE NOS MALADES

La surveillance des gens traités par le benpéridol a été particulièrement minutieuse.

Tous les jours le personnel infirmier et l'interne du Service étaient chargés de recueillir matin et soir pour chaque malade les chiffres de la température interne, des pulsations, de la tension artérielle et du rythme respiratoire.

Tous nos malades ont été régulièrement pesés au début, puis chaque mois, pendant toute la durée du traitement.

En outre, toutes les fois que cela a été possible, nous avons effectué en début, en cours et en fin de traitement hémogramme, vitesse de sédimentation globulaire, urée sanguine, glycémie, tests de floculation hépatique et taux de prothrombine, recherche de l'albumine et du sucre urinaire.

Pour certains malades, nous avons encore demandé un E.E.G. au début et en fin de cure par le benpéridol.

Par contre, nous n'avons pas demandé de contrôle E.C.G. systématiquement, nous reportant en cela aux conclusions de P.A. et C. CHATAGNON pour qui le benpéridol ne provoque aucun trouble de la conduction.

NOS OBSERVATIONS

Nous les présenterons d'après les indications majeures reconnues au benpéridol, telles qu'elles se dégagent des différents travaux que nous avons passés en revue dans le chapitre II : états d'agitation ou d'excitation psycho-motrice, troubles du caractère ou du comportement. Cependant, nous devons souligner l'arbitraire d'une telle présentation, car bon nombre de nos malades présentaient à la fois un état d'agitation et des troubles du caractère ou du comportement; c'est alors le diagnostic

syndromique selon la symptomatologie dominante qui a guidé notre choix.

En outre, si cette expérimentation ne fait pas état d'observations de malades choréiques, par contre, nous exposerons 4 observations de malades atteints de psychopathies diverses, chez lesquels nous avons tenté d'étudier le pouvoir antipsychotique de la drogue.

A) BENPERIDOL ET ETATS D'AGITATION

Nos essais cliniques groupent :

I) Agitation psycho-motrice

- 11 cas d'agitation psychotique aiguë, soit :

- 7 cas d'excitation maniaque, dont :

- 1 accés maniaque (obs. n° 1),
- 2 manies délirantes et hallucinatoires (obs. n° 2 et 3),
- 2 psychoses périodiques maniaco-dépressives (obs. n° 4 et 5),
- 2 psychoses périodiques maniaco-dépressives à forme délirante (obs. n° 6 et 7);

- 2 cas de psychose délirante aiguë, dont :

- 1 bouffée délirante (obs. n° 8),
- 1 psychose délirante de persécution et de jalousie (obs. n° 9);

- 2 cas de psychose confusionnelle, dont :

- 1 psychose confuso-onirique (obs. n° 10),
- 1 psychose confusionnelle post-traumatique (obs. n° 11).

- 11 cas d'agitation symptomatique au cours de maladies mentales chroniques, soit :

- 1 cas de déséquilibre psychique avec éthylisme d'appoint (obs.n°12)
- 1 cas de psychose délirante systématisée de persécution(obs.n°13),
- 5 cas de psychose schizophrénique, dont :

- 2 cas de syndrome schizo-maniaque (obs. n° 14 et 15),
- 2 cas de schizophrénie paranoïde (obs.n° 16 et 17),
- 1 cas de schizophrénie à forme hébéphréno-catatonique (obs. n° 18);

- 3 cas de démence, dont :

- 1 démence post-traumatique (obs. n° 19),
- 2 démences alcooliques (obs. n° 20 et 21);

- 1 cas d'arriération profonde (obs. n° 22).

II) Agitation anxieuse

- 2 cas de raptus anxieux, au cours de bouffées délirantes (obs. n° 23 et 24);

- 2 cas d'agitation anxieuse, au cours d'états d'arriération, soit :

- chez 1 débile émotif (obs. n° 25),
- chez 1 débile éthylique (obs. n° 26).

B) BENPERIDOL ET TROUBLES DU CARACTERE OU DU COMPORTEMENT

Notre étude réunit :

- 2 cas de psychose confusionnelle, soit :

- 1 psychose confuso-onirique chez 1 débile éthylique (obs. n° 27),
- 1 psychopolynévrite de Korsakov (obs. n° 28);

- 3 cas de délire alcoolique chronique systématisé, soit :

- 2 cas de délire de jalousie et de persécution (obs. n° 29 et 30),
- 1 cas de délire de persécution chez 1 éthylique désocialisé (obs. n° 31);

- 3 cas de déséquilibre psychique, soit :

- 1 déséquilibré polydélinquant (obs. n° 32),
- 1 déséquilibré polydélinquant et pervers (obs. n° 33),

- 1 déséquilibré épileptique (obs. n° 34);

- 5 cas de schizophrénie (obs. n° 35 à 39), dont 2 à forme paranoïde (obs. n° 38 et 39) ;

- 4 cas d'arriération mentale, soit :

- 1 oligophrène léger (obs. n° 40),
- 1 arriéré schizoïde (obs. n° 41),
- 1 débile mental, éthylique chronique, traumatisé crânien (obs. n° 42),
- 1 arriéré épileptique (obs. n° 43).

C) POUVOIR ANTIPSYCHOTIQUE DU BENPERIDOL

Il a été étudié :

- chez 1 déprimé d'involution (obs. n° 44),
- dans 1 psychose hallucinatoire chronique (obs. n° 45),
- chez 2 schizophrènes (obs. n° 46 et 47), dont 1 à forme hébéphréno-catatonique (obs. n° 47).

Observation n° 1 : Agitation maniaque

NAU... François, 28 ans
Entré le 4/V/1965
Sorti le 8/VIII/1965

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.
Monsieur NAU... a en effet déjà séjourné à l'H.P. en 1955 pour une bouffée délirante nettement améliorée par la sismothérapie.

Il nous est à nouveau adressé le 4/V/1965 pour un état d'excitation psycho-motrice d'allure maniaque avec insomnie, logorrhée, variabilité de l'humeur, revendications multiples et incessantes, accès de mégalomanie e menaces, détérioration de matériel, désordre des actes.

Le soir de son admission le malade reçoit un barbiturique pour tout traitement.

Le lendemain, nous ordonnons la prescription du benpéridol à la dose de 3 mg par voie I.M.

La première nuit est calme; mais, dans la nuit du 6 au 7/V/1965, le sommeil est peuplé de cauchemars. Dans la journée, le malade est docile et demande à s'occuper.

En quelques jours le benpéridol provoque la normalisation de l'humeur, mais non du comportement. En effet, le malade reste irritable et agressif si on le contredit; de plus, il est très instable à son travail et paraît peu capable d'une activité sociale normale.

Nous remplaçons néanmoins la forme injectable par les comprimés : 3 comprimés, soit 6 mg de benpéridol, à dater du 11/V/1965.

Le 17/V , Monsieur NAU... se plaint de troubles oculaires (prescription de collyre au mintacol).

Le 25/V/1965, il est insomniaque, car nous avons momentanément suspendu tout traitement pour pratiquer un E.E.G., et de plus, anxieux. Nous prescrivons 25 mg de lévomépromazine le soir, et nous diminuons le benpéridol.

Mais le 3/VI, il rend le benpéridol responsable d'une fatigabilité matinale l'empêchant de se lever. Nous supprimons la lévomépromazine,

et augmentons la dose de benpéridol à 3 mg en gouttes et y associons 40 mg de propériciazine, car le malade reste caractériel et très instable. Notons également l'apparition de tremblements, en dépit de la prise régulière de 150 mg de méphénamine.

Ce traitement sera suivi sans interruption, et sans qu'aucun autre incident ne vienne émailler l'évolution, jusqu'au 28/VII/1965.

A cette date, le caractère du malade est plus facile, on diminue les doses (benpéridol, XXV gouttes 2 fois par jour), et la sortie est possible le 3/VIII/1965 avec un traitement d'entretien (benpéridol 3 mg pro die).

Observation n° 2 : Agitation maniaque

GRO... André, 43 ans
Entré le 1/III/1965
Sorti le 15/VI/1965

Il s'agit d'une troisième hospitalisation.
La première fois, en Novembre 1963, Monsieur GRO... a été hospitalisé pour une manie atypique avec propos délirants, instabilité psycho-motrice. On notait en outre des hallucinations auditives et des interprétations, des troubles du comportement (fugues, scandales sur la voie publique). L'interrogatoire nous apprend encore que le malade a séjourné en milieu psychiatrique à plusieurs reprises depuis 1946.

La seconde fois, en Janvier 1965, il s'agissait d'un épisode dépressif sans idées délirantes.

Le 1er/III/1965, Monsieur GRO... nous est réadressé pour un syndrome délirant d'allure paranoïde, mégalomaniaque (il pense être le chef de l'Interpol, et est en communication avec l'Allemagne par les ondes) et de persécution, accompagné d'un état d'excitation de type maniaque (avec instabilité, turbulence, logorrhée, agressivité latente).

Le 17/III/1965, nous remplaçons le tripéridol et l'halopéridol institués jusque là et qui n'avaient pas procuré les résultats espérés, par le benpéridol injectable à la dose de 2 mg.

Le 18/III/1965, la posologie est triplée : Monsieur GRO... fait l'objet de l'injection de 2 mg de benpéridol I.M. toutes les 8 heures. Préventivement, nous associons 10 mg de trihexiphénidyle.

En quelques jours la sédation de l'état d'excitation est obtenue, et le 25/III, nous pouvons envisager pour le malade une occupation à l'extérieur du Service. La forme buvable prend alors le relais du benpéridol injectable, à la dose de 12 mg en gouttes.

Le 2/V/1965, le malade se plaint de mal supporter la butyrophénone, accusant des vertiges, une sensation ébrieuse, une fatigabilité. Il refuse la prise des médicaments et réclame sa sortie.

Le 6/V, nous diminuons la posologie pour préparer cette sortie : benpéridol 8 mg.

Le 15/V/1965, Monsieur GRO... se plaint de sudation excessive et de troubles de l'accommodation. Ces derniers sont rapidement corrigés par l'instillation oculaire biquotidienne de II gouttes de collyre au mintacol dilué au 1/9000 ème.

En outre, il critique son délire.

Le 17/V, nous diminuons encore : 4 mg pro die.

Le 31/V/1965, nous arrêtons tout traitement, et le 15/VI, l'amélioration constatée permet la sortie.

Observation n° 3 : Agitation maniaque

OSW... Alphonse, 37 ans
Entré le 12/X/1965
Sorti le 4/XII/1965

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.

La première fois, en 1964, Monsieur OSW... avait été admis à l'H.P. pour un état d'excitation avec logorrhée, instabilité, fuite des idées, fausses reconnaissances, propos délirants à thème mystique. Il avait alors reçu un traitement à base de fluphénazine et de thioridazine, qui l'avait rapidement amélioré, et avait permis la sortie 2 mois plus tard.

La seconde fois, le 12/X/1965, il est hospitalisé pour un nouvel état d'excitation psycho-motrice en rapport avec un délire de persécution et de jalousie à mécanismes interprétatif et hallucinatoire, avec quelques troubles du comportement (menaces envers l'épouse) et recours fréquent à la Justice.

A l'entrée, nous sommes d'emblée frappés par la teinte maniaque que revêtent les troubles. Le malade est débraillé, logorrhéique. Ses propos sont bizarres, souvent enchevêtrés et décousus, parfois incohérents. Il gesticule sans cesse et extériorise un délire à thèmes de jalousie et de persécution à mécanisme interprétatif surtout. Ce délire est entrecoupé de propos mystiques et de bizarreries gestuelles et verbales. Par ailleurs, il existe des signes somatiques d'un éthylisme chronique, que Monsieur OSW... nie et dont il est au demeurant totalement inconscient.

Le benpéridol prescrit dès l'admission, à la dose quotidienne de 3 mg par voie I.M. et en association avec l'halopéridol (3 mg per os) et la lévomépromazine (25 mg le soir) amène très rapidement une résolution spectaculaire de l'état d'agitation psycho-motrice.

Mais le troisième jour, le malade fait un accident d'intolérance à type de spasme en rétro-colis avec salivation. L'étybenzatropine injectable fait cesser ce syndrome excito-moteur en un quart d'heure. Le benpéridol injectable est relayé par la forme buvable, à la même posologie, et nous prescrivons en outre 3 comprimés d'étybenzatropine pro die.

Le lendemain apparaît une réactivation de l'épisode d'agitation avec confusion, désorientation temporo-spatiale. Le malade, très instable, ne tient pas en place et se montre agressif. En outre, il présente des tremblements importants. Quelques heures plus tard il est onirique et halluciné. Il démonte la literie en salle, veut déplacer les armoires, cherche de petits insectes qu'il écrase entre ses ongles. Il n'y a ni hyperthermie ni signes de déshydratation. Nous instituons un traitement qui associe : la réhydratation abondante, la multivitaminothérapie, les extraits de foie et l'antibiothérapie. Nous préférons le méprobamate au benpéridol, comme sédatif injectable de l'agitation, en raison des accidents d'intolérance survenus la veille.

D'ailleurs benpéridol et halopéridol sont interrompus le 16/X, car l'agitation a cédé et le confuso-oniri sme domine actuellement le tableau clinique. Nous prescrivons alors la centrophénoxine, d'abord par voie I.V., puis per os, à la dose de 900 mg pendant 12 jours.

Le traitement par le benpéridol sera repris le 30/X/1965. Certes, Monsieur OSW... se sent mieux et est moins excité, mais il demeure délirant : les thèmes sont inchangés et centrés sur sa femme.

Le 2/XI, nous voyons s'amorcer une inversion de l'humeur. Le malade est triste, déprimé et parle de se suicider s'il doit rester encore à l'H.P. Il est en outre insomniaque. Nous prescrivons de l'insidon et de la chlordiazepoxide.

Le 4/XI, nous constatons raideur et tremblements importants. Cette fois encore, l'étybenzatropine injectable fait cesser ces troubles très rapidement. Nous diminuons : benpéridol X gouttes le soir.

Un mois plus tard, Monsieur OSW... est beaucoup plus calme et critique ses idées délirantes passées. Nous le laissons sortir avec une faible dose d'entretien (benpéridol 1 mg pro die; insidon 50 mg matin et midi).

Ce malade a été revu en dispensaire le 13/1/1966. Il a repris son travail , dort bien, critique bien son épisode délirant.

Observation n° 4 : Excitation psychique chez un cyclothymique

ABS... Jean, 43 ans
Entré le 9/III/1965
Sorti le 10/IX/1965

Il s'agit d'une huitième hospitalisation.
Monsieur ABS... est suivi dans notre établissement depuis 1948 pour une psychose périodique. Diverses chimiothérapies neuroleptiques ont amené avec plus ou moins de bonheur une sédation habituellement rapide des accès maniaques.

En Mars 1965, il présente une rechute d'un état maniaque. L'internement donne lieu à une intervention des autorités locales, en raison de la récidive des troubles et du scandale provoqué par le malade lors des placements précédents.

A l'entrée, on ne note pas d'excitation motrice. Mais Monsieur ABS... traduit dans des propos enchevêtrés et décousus, le plus souvent incohérents, des préoccupations à thème mystique. En outre, l'anamnèse nous apprend que l'accès a débuté par un gaspillage de ses ressources dans les juke-boxes.

Le benpéridol est prescrit dès le lendemain de l'admission sous forme injectable à la dose quotidienne de 3 mg.

Le premier jour, le malade est instable. La nuit, il sera souvent éveillé, mais il reste calme, fumant cependant cigarette sur cigarette.

Le comportement est inchangé le deuxième jour. Mais la nuit sera meilleure : Monsieur ABS... s'endort profondément dans la demi-heure qui suit l'injection de benpéridol.

Le troisième jour , il est encore agité et délirant : agitation verbale essentiellement, mais aussi instabilité motrice, expansivité.

Dès le quatrième jour s'installe un état d'asthénie marquée avec somnolence diurne, et réduction de l'appétit.

Ces signes s'amendent en une semaine et lorsque nous revoyons ce malade après 15 jours de traitement, il se montre calme et cohérent. Il n'exprime plus d'idées délirantes. Nous substituons donc la forme buvable (4 mg pro die en 2 prises) à la forme injectable.

Cette amélioration spectaculaire se maintient les semaines suivantes. Mais nous devons garder le malade (qui fait l'objet d'une mesure de placement d'office) à cause des actes anti-sociaux.

Cependant, le changement de placement effectué, nous pourrons laisser sortir Monsieur ABS... le 10/IX/1965, avec un léger traitement d'entretien (benpéridol 2 mg, trihexiphénidyle 5 mg).

Observation n° 5 : Agitation maniaque

HOL... Paul, 46 ans
Entré le 8/IV/1965, sorti le 6/V/1965
Réadmis le 20/XI/1965

Monsieur HOL... présente depuis 6 ans une psychose maniaco-dépressive avec prédominance des accès maniaques.

Il s'agit respectivement ici des neuvième et dixième hospitalisations.

Le 8/IV/1965, le malade , un solide gaillard de 100 kg, nous est adressé pour un état d'excitation psycho-motrice avec une très grosse anxiété; il est logorrhéique, insomniaque et se livre à une hyperactivité désordonnée.

Il reçoit alors haloanisone I.M. 2 ampoules et propériciazine 100 mg per os / 24 heures.

Le 9/IV, il se montre toujours agité, parle à voix très forte, chante , cherche querelle à toutes les personnes de l'entourage.

Au soir du 10/IV, il est tantôt euphorique, tantôt menaçant. Il ne dormira pas de la nuit, perturbant le sommeil des autres malades, et aux premières heures du 11/IV/1965 il est en proie à une agitation intense, se livre à des voies de fait et brise le mobilier. L'administration d'halopéridol injectable est sans effet. Aussi se décide-t-on pour la sismothérapie : le 16/IV, Monsieur HOL... présente un état confusionnel après 8 électrochocs.

Le même jour, le benpéridol est institué, d'abord la forme injectable (2 mg pendant 4 jours).

Le 21/IV, le malade est plus calme, mais reste confus et passe de mauvaises nuits. On constate encore un léger manque d'appétit. On substitue alors au benpéridol I.M. la forme buvable : 6 mg , puis 10 mg.

Le 26/IV,Monsieur HOL... paraît très abattu, somnolent. L'activité motrice est ralentie, mais il peut néanmoins vaquer à ses occupations en atelier.

Les jours suivants l'amélioration se poursuit et est à ce point spectaculaire que le 3/V nous diminuons la posologie (5 mg pro die) et que la sortie est accordée 3 jours plus tard, avec un traitement d'entretien.

Ce malade sera revu par la suite en dispensaire.

Le 21/V/1965, il ne semble pas aller mal.

Le 30/VII /1965, il présente un petit accès dépressif, se plaignant d'asthénie, d'inappétence sans raison.

Le 24/IX/1965, il est insomniaque.

Le 18/XI/1965, il aurait rechuté , et après avoir avalé un tube de lévomépromazine il a tenté de mettre fin à ses jours par pendaison, tentative déjouée par l'intervention de sa famille.

Le 20/XI/1965, Monsieur HOL... est donc réadmis à l'H.P. et présente un état d'agitation intense avec vociférations, bris d'objets, et idées de persécution de la part de l'entourage. Il proteste contre son internement, déchire ses vêtements et exprime des idées délirantes : sa femme couche avec son frère, on lui vole son argent, toute sa famille est contre lui, on fait du mal à sa mère. Le théâtralisme est important, le malade pleure,

gesticule sans cesse, se met en colère.

Le traitement suivant est alors entrepris : benpéridol 3 mg par voie I.M., en association avec l'halopéridol 3 ampoules en I.M., la propériciazine 20 mg en I.M. et la prochlorpérazine 60 mg per os, soit 3 fois 2 comprimés par jour.

La première nuit, Monsieur HOL... dort jusqu'à 4 h.30, puis se lève et chante.

Dans la matinée du 21, le même comportement que la veille est observé. Le malade libère son agressivité en brisant des vitres. De nouveau, il est nécessaire de recourir à la sismothérapie.

La deuxième nuit n'est guère plus calme que la précédente. On note :

- une difficulté à l'endormissement, justifiant l'adjonction d'un neuroleptique hypnogène, la lévomépromazine;

- une insomnie de la deuxième moitié de la nuit.

Le 22/XI, le malade est abattu, somnolent et réclame l'alitement. Dorénavant les nuits seront meilleures.

Cette amélioration se poursuit les jours suivants. Toutefois, afin de consolider les résultats acquis, on augmente la dose de benpéridol à 6 mg par voie I.M., d'halopéridol à 6 ampoules pro die, de propériciazine à 30 mg en I.M. et de prochlorpérazine à 90 mg per os et par jour. On ne note pas de variation du pouls ni de la tension artérielle.

Le 25/XI, on observe une réactivation de l'état d'agitation avec insomnie, à la suite d'une contrariété. Ici encore cet état s'accompagne de dégradation des lieux. On pose l'indication d'un nouvel électro-choc.

Dès lors, la posologie du benpéridol sera progressivement augmentée par paliers de 3 mg tous les 3 jours, jusqu'à une dose totale de 12 mg par 24 heures. Les associations médicamenteuses ne sont pas modifiées, à l'exception de la lévomépromazine dont la posologie sera portée à 75 puis 125 mg en raison de l'insomnie et de l'anxiété. On ajoute également au traitement heptaminol 3 ampoules I.M.

Ce traitement sera poursuivi une quinzaine de jours, pendant lesquels on observera un effet akinétogène prépondérant et accessoirement hypnogène. Monsieur HOL... s'alite fréquemment dans la journée et se

plaint de troubles oculaires. Les nuits sont calmes. Le personnel infirmier, enfin, nous signale des indurations fessières avec reflux du produit dans la seringue. A ces fortes doses nous n'avons pas constaté de troubles extra-pyramidaux.

L'état du malade s'étant amélioré depuis plusieurs semaines, nous décidons au début du mois de Janvier 1966 de diminuer les doses. Outre l'apparition possible d'un syndrome extrapyramidal, une autre éventualité nous le commandait, celle de l'inversion de l'humeur. Cette diminution sera progressive débutant par la prochlorpérazine, puis la propériciazine et l'halopéridol, pour ne laisser enfin que le benpéridol (6 mg par voie I.M., et par la suite 10 mg en gouttes depuis le 27/I/1966).

Dans l'ensemble la tolérance s'est avérée excellente.

Le malade s'occupe actuellement en atelier et sa sortie est envisagée prochainement.

Observation n° 6 : Excitation maniaque

FIL... Robert, 41 ans
Entré le 28/IV/1965

Il s'agit d'une troisième hospitalisation.

Monsieur FIL... est atteint de psychose maniaco-dépressive à forme délirante depuis 1959, avec fort appoint éthylique.

La brièveté des rémissions, la persistance ou la réapparition des signes : insomnie, excitation, propos délirants à thème mystique, érotisme, variabilité de l'humeur, agressivité s'opposent à sa réinsertion sociale. Chimiothérapies neuroleptiques diverses (halopéridol, prochlorpérazine, lévomépromazine) et sismothérapie sont autant d'échecs.

La survenue d'une fugue le 4/V/1965, tandis que le malade travaillait à un chantier en plein air en dehors du Pavillon, et la réactivation de son état d'excitation avec logorrhée, instabilité psycho-motrice et activité hallucinatoire nous incitent à tenter un traitement par le benpéridol, que nous prescrivons à la dose de 6 mg per os.

Pendant les 48 premières heures, l'activité motrice est ralentie, mais le malade reste très instable et ne peut tenir en place; il se lève, déambule, se recouche, chante, compte son argent... Les nuits par contre sont

calmes.

Les jours suivants, la sédation s'accentue, et bientôt Monsieur FIL... peut à nouveau travailler à l'extérieur du Service.

Le 14/V, il se plaint d'insomnie. On ajoute alors 1 capsule de pentobarbital le soir au coucher, sans modifier le traitement. Cette adjonction suffira à régulariser le sommeil perturbé.

Le 2/VII/1965, le malade tient à nouveau des propos mystiques à mécanisme hallucinatoire.

En Octobre 1965, il s'occupe bien et est sociable. Il n'est pas abattu et est encore parfois délirant. Le mysticisme paraît en régression.
Le malade présente un tic de mâchonnement, nous prescrivons alors 2 comprimés d'étybenzatropine.

Ce n'est qu'au début du mois de Janvier 1966 que nous supprimons le neuroleptique, l'état du malade s'étant stabilisé depuis plusieurs mois.

Nous disposons maintenant d'un recul de 4 semaines et nous n'avons plus noté d'incident dysthymique.

Observation n° 7 : Excitation psycho-motrice

HEN... Jean, 31 ans
Entré le 19/V/1965
Sorti le 10/IX/1965

Il s'agit d'une troisième hospitalisation.
Monsieur HEN... est suivi dans notre établissement depuis 1961, et à ce titre a été longuement traité par la prochlorpérazine et la lévomépromazine.

Lors du premier séjour il présentait un état dépressif atypique avec idées délirantes de persécution; on notait en outre un fond caractériel schizoïde.

Lors du second séjour, une certaine subexcitation et des troubles du comportement dans le milieu familial dominaient le tableau clinique; on notait encore : des préoccupations mystiques, des idées de persécution à thème racial, un certain apragmatisme et des alternances de dépression et d'exaltation de l'humeur. A la sortie le malade minimisait ses troubles

du comportement plus qu'il ne les critiquait.

En résumé, l'extrême bizarrerie des manifestations présentées incitait à penser à un syndrome dissociatif, mais la brièveté des épisodes délirants, l'alternance des dépressions et des états d'excitation n'étaient pas en faveur de ce diagnostic.

Aussi, lors de sa réhospitalisation en Mai 1965, au cours d'un épisode d'excitation psycho-motrice avec troubles du comportement et agressivité, en faisons-nous une manie délirante. Les bons résultats que le benpéridol nous a procuré par ailleurs dans ce type d'indication nous incitent à le prescrire d'emblée à la dose de 2 mg par voie I.M.

Le lendemain, Monsieur HEN... est très somnolent. Il reste couché sur son lit et isolé.

Le 21/V/1965, le comportement du malade est inchangé. Monsieur HEN... , alité, ne cherche pas à avoir de contacts avec les autres malades. On observe une perte totale de l'initiative motrice.

Le 26/V, le malade est prostré. Nous substituons la forme buvable (6 mg pro die) à la forme injectable. On ajoute 150 mg de méphénamine.

Le 28/V , il tient des propos bizarres, et demande aux gens s'ils aiment le lait et le miel, ceci toute la journée. Nous portons la posologie à 12 mg per os.

Dans les jours suivants, on note une atténuation des manifestations d'expansivité. Nous réduisons la posologie : 10 mg le 8/VI/1965.

L'amélioration se maintient; nous diminuons encore : 8 mg le 15/VI/1965.

Le 16/VI, on note une inversion de l'humeur : le malade est très déprimé et paraît bizarre, il éclate en sanglots et s'isole à nouveau. On modifie : benpéridol 2 mg, imipramine 75 mg.

Une amélioration progressive se dessine lentement les semaines suivantes et Monsieur HEN... quitte le Service le 10/IX/1965 avec un traitement d'entretien (benpéridol 2 mg, trihexiphénidyle 15 mg, imipramine 50 mg).

Observation n° 8 : Agitation psycho-motrice

JOA... Félix, 33 Ans
Entré le 25/III/1965
Sorti le 17/V/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.
Ressortissant Portugais, ce malade nous est adressé pour un état d'agitation psycho-motrice extrêmement violent avec cris, confusion mentale et désorientation complète.

Il nous arrive fortement ligoté, en proie à une anxiété intense, et est porteur d'une ecchymose de la paupière supérieure droite. On note en outre : sitiophobie, prostration et mutisme.

Une série de 6 électro-chocs entreprise à l'entrée, suivie d'une cure de prochlorpérazine, n'apporte que des résultats transitoires.

Le 10/IV, le malade rechute, est halluciné, et reste nu sur son lit. Il paraît écouter aux portes. Le contact est lointain. Nous envisageons alors un essai thérapeutique par le benpéridol, administré par voie I.M. à la dose de 3 mg.

Au quatrième jour, on note de l'akinésie.

Au bout de 10 jours, le contact s'améliore, le malade est moins craintif, il sort de son mutisme et de son isolement. On remarque une reprise de l'activité. On prescrit 6 mg per os.

Cette amélioration rapide, sous benpéridol, se maintiendra les jours suivants.

Le 5/V/1965, Monsieur JOA... est sociable, s'occupe régulièrement, n'est plus halluciné. Le traitement est arrêté.

L'amélioration constatée permet la sortie une semaine plus tard.

Observation n° 9 : Excitation psycho-motrice

EBE... René, 37 ans
Entré le 13/II/1965
Sorti le 9/VII/1965

Il s'agit d'une troisième hospitalisation.

Monsieur EBE... est hospitalisé à LORQUIN pour la première fois en Mars 1962 pour un état confusionnel avec désorientation temporelle, idées délirantes de persécution floues et mal systématisées à mécanismes hallucinatoire et interprétatif, et anxiété diffuse. Cet état est apparu chez un récent traumatisé crânien. Un traitement par la prochlorpérazine et la lévomépromazine permet la sortie 3 mois plus tard.

Le 18/I/1965, ce malade nous est adressé pour la deuxième fois dans un état d'excitation psycho-motrice intense avec confusion, idées délirantes à thèmes de grandeur, de persécution et de jalousie, à mécanismes interprétatif et hallucinatoire prépondérant, insomnie et agressivité. L'halopéridol associé à l'haloanisone amène une résolution spectaculaire de ces troubles, et la sortie est accordée le 5/II/1965.

Mais, le 13/II/1965, Monsieur EBE... fait une rechute rapide de sa psychose délirante et est à nouveau hospitalisé dans un état de subexcitation, avec instabilité, agressivité, idées de grandeur, hallucinations visuelles (il se voit attaqué par un légionnaire armé d'un couteau). On note en outre un délire de filiation, le malade se disant parent de Churchill, et un délire à thème magique, Monsieur EBE... prétendant avoir des capacités de guérisseur et se vantant d'avoir guéri sa femme d'un cancer du sein, pensant avoir reçu un don de Dieu.

Un tracé E.E.G. pratiqué le 16/III/1965 sera sans particularités significatives.

Nous prescrivons le benpéridol dès l'admission en association avec le tripéridol, le trihexiphénidyle et la méphénamine :

benpéridol	6 mg en gouttes,
tripéridol	20 mg en gouttes,
trihexiphénidyle	2 comprimés, soit 10 mg,
méphénamine	3 comprimés, soit 150 mg.

Le premier jour, aucune amélioration, même légère, n'est constatée. Monsieur EBE... , toujours très instable et très excité, s'en prend au mobilier, et cherche querelle à d'autres malades. La nuit par contre, il dormira d'un sommeil calme et profond.

Le 14/II/1965, il paraît abattu par son traitement.

Dans la nuit du 14 au 15/II, il sera agité et déambulera sans cesse.

Le 15/II, il est encore très sthénique.

Puis, au quatrième jour, un état de somnolence apparaît, entraînant une inertie motrice, mais le malade s'alimente correctement aux repas.

Cette akinésie disparaît dans les jours suivants sans modification de la thérapeutique.

Parallèlement, on note une sédation très nette de l'agitation et de l'agressivité.

Cette amélioration se poursuit les semaines suivantes.

Le 26/III/1965, le malade n'est plus halluciné apparemment. Mais il est très réticent et écrit des lettres délirantes à sa femme.

Le 29/III, il fait une intolérance à type de crise excito-motrice avec spasme en rétro-colis, rapidement dissipée par une injection de chlorpromazine. Cet accident se renouvellera le 24/IV/1965; le malade nous signale de plus une soif intense. Là encore une injection de chlorpromazine procure une sédation rapide du syndrome excito-moteur.

Le 28/V/1965, le malade, plutôt mutique et isolé, ne tient plus de propos délirants. Il est docile et travaille régulièrement chez les peintres, à qui il donne entière satisfaction.

Nous diminuons : benpéridol 4 mg, tripéridol 6 mg.

Le 9/VII, Monsieur EBE... , peu communicatif, présente un aspect figé et semble peu tolérant au traitement. Nous le laissons cependant sortir avec une cure d'entretien (benpéridol 3 mg).

Observation n° 10 : Agitation éthylique aiguë

ZIL... Antoine, 44 ans
Entré le 6/V/1965
Sorti le 4/VI/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Monsieur ZIL..., commis charcutier de son état, nous est adressé pour un état d'agitation éthylique aiguë avec délire confuso-onirique, désorientation temporo-spatiale, hallucinations visuelles, tremblements généralisés, pyrexie modérée, sueurs, déshydratation. Cet état est apparu à la suite d'un épisode de pharyngo-trachéite aiguë fébrile qui paraissait avoir été jugulé par un traitement antibiotique énergique. Il s'agissait

visiblement là d'un accident de privation d'alcool chez un éthylique notoire.

L'état physique du malade est médiocre. Monsieur ZIL... est dyspnéique et pléthorique; la palpation de l'abdomen met en évidence l'existence d'une hépatomégalie douloureuse et d'une fine lame d'ascite. Il existe en outre : hernie inguinale droite, signes de polynévrite, dysmétrie avec hypermétrie. Les bruits du cœur sont assourdis, la TA est à 16/9.

Outre une réhydratation massive, une antibiothérapie énergique, l'administration de vitamines du groupe B à fortes doses, d'extraits de foie et d'alcool intra-veineux, nous prescrivons le benpéridol à la dose de 3 mg par voie I.M.

La première moitié de la nuit du 6 au 7/V/1965 est calme; le malade somnole. Puis brusquement il crie, tremble, est halluciné. L'injection de benpéridol entraîne à nouveau la sédation de l'agitation : peu à peu le malade se calme, puis s'endort.

Le 7/V , il est confus, onirique, dysarthrique. Il tremble encore, mais est moins agité. Cette amélioration se poursuit l'après-midi.

La deuxième nuit le voit à nouveau agité, confus, halluciné. Il voit un aigle au plafond, il cherche des araignées sur les draps. Il démonte sa literie, appelle des personnages imaginaires.

La troisième nuit est plus calme. Monsieur ZIL... s'assoupit vers 23 heures. La température, qui se maintenait au dessus de 38°C depuis 36 heures, amorce une défervescence.

Dès ce moment, le malade sera plus lucide et calme. Il persiste un fin tremblement des extrémités et une trémulation linguale. Les désordres végétatifs se sont amendés. Les nuits sont paisibles.

Nous substituons alors à la forme injectable le benpéridol buvable: 6 mg.

Le 17/V/1965, Monsieur ZIL... critique ses excès. Son comportement dans le Service donne toute satisfaction.

Nous arrêtons le benpéridol.

Observation n° 11 : Agitation confusionnelle

SCH... Jean-Pierre, 42 ans
Entré le 10/V/1965
Sorti le 12/VI/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Victime d'un accident de la voie publique le 5 Avril 1965, ce malade a été opéré à NANCY d'un hématome intra-crânien traumatique localisé à gauche avec contusion du lobe temporal. Le 10/V/1965, il revient du Service de Neuro-chirurgie dans un état de confusion totale, présentant de plus une surdité verbale et une aphasie de Wernicke. Sa confusion entraîne des tentatives de fugue et des attitudes incohérentes incompatibles avec un traitement en service ouvert.

A l'entrée, Monsieur SCH... se présente donc dans un état confusionnel, avec désorientation complète, instabilité, turbulence, aphasie et apraxie. Le malade emploie des néologismes, répond à côté, ne comprend pas les ordres. Il commet des erreurs à la lecture et se montre incapable de lire certains mots. Il met une allumette dans sa bouche pour l'allumer comme une cigarette. L'examen physique montre la présence d'un volet de trépanation encore mobile.

Un traitement associant le phénobarbital, la lévoglutamine et la centrophénoxine est institué.

Quinze jours plus tard, le malade est toujours instable, turbulent. Il veut rentrer chez lui. On constate la persistance morbide des mêmes propos et la persistance des néologismes. Il parvient à écrire son nom, est bien orienté, et ne présente pas de troubles moteurs.

Le 4/VI/1965, il est agressif et menaçant à l'égard du personnel infirmier. Dans le but , semble-t-il , de s'évader, il a tenté de sauter par la fenêtre. Lorsque nous le voyons, il est très excité.

Le benpéridol est alors prescrit à la dose de 6 mg per os, en association avec 80 mg de propériciazine.

Ce traitement amène, moins de 2 heures après la prise médicamenteuse, une résolution spectaculaire de l'état d'agitation. Le soir, le malade s'endort rapidement.

Le lendemain, Monsieur SCH... est calme. On note seulement quelques petits signes d'instabilité psycho-motrice, à type de gesticulation.

Au quatrième jour, l'expansivité de l'humeur, l'instabilité, la turbulence ont à leur tour disparu.

Mais le 8/VI/1965, le malade est akinétique; l'examen met en évidence l'existence d'une hypertonie généralisée avec phénomène de la roue dentée. Nous prescrivons 10 mg de trihexiphénidyle et 100 mg de méphénamine; en 48 heures les signes d'imprégnation neuroleptique s'estompent.

Le 12/VI, sur la demande de son épouse, nous laissons Monsieur SCH... sortir avec un traitement d'entretien (benpéridol : 3 mg pro die).

Observation n° 12 : Excitation psychique + troubles du caractère

GAN... Victor, 37 ans
Entré le 12/V/1965
Sorti le 13/IX/1965

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.
Monsieur GAN... est un déséquilibré éthylique, sthénique, opposant, agressif et ironique, à fond caractériel paranoïaque.

Il a été hospitalisé à l'occasion d'une rixe après boire.

A l'admission, on note :

- excitation psychique : s'il parvient à rester calme quelques instants, paraissant lucide, très vite le malade est entraîné par son excitation psychique, il parle d'abondance, il devient véhément;

- ébauche d'un délire de persécution avec impression de malveillance de la part de l'entourage. Monsieur GAN... exprime en outre des revendications, menaçant de déférer ses persécuteurs devant le Tribunal et de " demander des dommages et intérêts ";

- état confusionnel.

Dans les antécédents, on relève un traumatisme crânien en 1960. L'E.E.G. montre un tracé irrégulier de faible amplitude, sans signification précise, aspect souvent observé dans l'alcoolisme chronique.

La cure de benpéridol est entreprise dès l'entrée à la dose de 3 mg par voie I.M. Dans les heures qui suivent le malade se calme.

La première nuit se passe sans incident, le malade s'endort dans le quart d'heure qui suit l'injection de benpéridol pour ne se réveiller que le lendemain matin.

Le 13/V/1965, Monsieur GAN... est akinétique et se couche.

Les jours suivants, il se montre sociable et demande à s'occuper à l'atelier de peinture.

La survenue d'effets secondaires : aspect figé, démarche soudée, tremblements, hypercrinie sébacée, nous incite à rajouter 10 mg de trihexiphénidyle au traitement, et à remplacer le benpéridol injectable par la forme buvable à la dose de 10 mg, le 17/V.

Dès ce moment, le comportement du malade ne cessera de s'améliorer. Le 25/V/1965, il ébauchera en outre une critique de son délire de persécution.

Le 26/VI/1965, nous réduisons la posologie à 8 mg per os.

Puis nous entreprenons une cure de dégoût à l'apomorphine chez cet éthylique aux ivresses excito-motrices.

Le 8/IX/1965, nous diminuons encore la posologie à 6 mg pro die pour laisser finalement sortir le malade 5 Jours plus tard avec un traitement d'entretien composé de : benpéridol 3 mg, trihexiphénidyle 10 mg, disulfirame 1 comprimé.

Observation n° 13 : Etat d'excitation avec agressivité

HIL... Pierre, 29 ans
Entré le 1/VI/1965
Sorti le 15/X/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.
Monsieur HIL... nous est adressé le 1/VI/1965 par son médecin traitant pour un état d'agitation avec agressivité importante.

A l'entrée, l'attitude du malade est très hostile, le contact lointain. Monsieur HIL... menace de " faire du scandale" s'il doit rester à l'H.P. Il exprime en outre des idées délirantes à thèmes d'empoisonnement et de persécution, à mécanismes hallucinatoire et interprétatif, et se plaint d'insomnie et d'anorexie. Il est très dysarthrique.

Le benpéridol est prescrit d'emblée à la dose de 3 mg par voie I.M.

Le soir du Ier/VI, Monsieur HIL... refuse de s'alimenter. Il réclame l'alitement et dormira toute la nuit d'un sommeil calme et profond.

Le lendemain matin, il réclame un verre d'eau, se recouche et se rendort.

Le 2/VI, à midi, il refuse son traitement injectable mais accepterait de le prendre per os. On note de plus un refus catégorique d'aliments. Dans l'après-midi, il se montrera moins opposant. Il acceptera son dîner.

Le 3/VI/1965, il est docile et avenant. La soif est impérieuse. Nous ajoutons 15 mg de trihexiphénidyle devant l'apparition d'un léger tic de mâchonnement.

Le 5/VI/1965, nous substituons la forme buvable à la forme injectable : 3 mg . Monsieur HIL... reste agressif, tendu, très délirant : aussi la posologie est-elle doublée le 8/VI, puis portée à 16 mg le 15/VI, car le malade menace de s'évader. A titre préventif, nous associons, outre le trihexiphénidyle déjà prescrit, 150 mg de méphénamine et 1 comprimé d'étybenzatropine pro die.

A cette date, le neuroleptique a procuré une sédation complète de l'état d'agitation, mais n'a pas permis d'obtenir la liquidation du syndrome délirant.

C'est pourquoi la posologie du benpéridol sera portée à 18 mg le 9/VII/1965.

Le 20/VII, nous voyons s'amorcer une critique des idées délirantes, mais il y a cependant persistance de certaines convictions.

Le 23/VII, la posologie est ramenée à 14 mg pro die, puis le 30/VII à 10 mg.

Dès lors la critique sera meilleure, mais restera partielle. Le malade sort progressivement de son épisode délirant. La posologie est réduite à 5 mg, en 2 prises de XXV gouttes, dès le 6/VIII/1965, et à 2,5 mg le 11/VIII.

Ce traitement restera inchangé jusqu'au 30/IX/1965, où la persistance d'hallucinations auditives nous incite à adjoindre au benpéridol XXX gouttes d'halopéridol.

Le 15/X/1965, Monsieur HIL... va bien. Il a conscience de sa maladie. Nous le laissons sortir.

Observation n° 14 : Subexcitation + troubles du caractère

ARM... Serge, 23 ans
Entré le 8/1/1965
Sorti le 16/VI/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.
Monsieur ARM... nous est adressé pour un syndrome dissociatif avec bizarrerie, maniérisme, stéréotypies mimiques et gestuelles, troubles du caractère et du comportement.

A l'entrée, on note : bizarreries mimiques et gestuelles, flou de la pensée et des propos, barrages, réponses à côté, dysmnésie d'évocation, instabilité socio-professionnelle, antécédents de délinquance. Le malade a effectué 18 mois de service militaire. Il est un peu agressif, subexcité et protestataire.

Le tripéridol et la propériciazine institués à l'admission n'amènent qu'une légère et éphémère atténuation des manifestations d'hostilité.

Nous substituons donc le benpéridol (2 mg par voie I.M.) à ces neuroleptiques le 30/1/1965.

Le premier jour n'apporte aucun changement notable. Monsieur ARM... reste très excité et tendu, instable. Il revient sans cesse à la charge pour sortir, s'en va au milieu de l'entretien, s'est évadé ce matin du Pavillon. Il a également cassé un carreau . Nous augmentons : 6 mg per os.

Ces manifestations inquiétantes ne cèderont malheureusement pas à la thérapeutique, et le 13/II/1965, devant l'échec du benpéridol, nous ordonnons l'arrêt du traitement.

Le 16/VI/1965, ce malade sera transféré à l'H.P. de VAUCLAIRE (Dordogne).

Observation n° 15 : Accès d'excitation psycho-motrice

BEC... Eugène, 47 ans
Entré le 2/IV/1965
Sorti le 13/VI/1965

Il s'agit d'une quatrième hospitalisation.

Monsieur BEC... est suivi depuis 1948 pour un syndrome schizo-maniaque. Les épisodes précédents ont été traités successivement par la sismothérapie et diverses chimiothérapies neuroleptiques.

A l'entrée, en Avril 1965, le malade présente un accès d'excitation avec bizarrerie gestuelle et mimique, insomnie, ludisme, logorrhée absurde, fuite des idées, désordre des actes, attitude de jeu.

Nous prescrivons le benpéridol à la dose de 3 mg par voie I.M.

Les premiers jours n'apportent aucun changement notable. Le malade reste logorrhéique, incohérent, décousu, très instable. La nuit il ne trouve pas le sommeil et se livre à des actes absurdes. Nous rajoutons 40 mg d'alimémazine.

Le 9/IV/1965, on constate hypersalivation, hypercrinie et acathisie. Nous substituons alors 4 mg de benpéridol buvable aux 3 mg de benpéridol injectable.

Le 17/IV, le malade n'est pas encore très amélioré, il reste taquin, instable, turbulent, logorrhéique et tient toujours des propos absurdes : " je suis millionnaire ".

La survenue de tremblements importants et la persistance d'une sudation excessive nous contraignent à ajouter 10 mg de trihexiphénidyle au traitement en cours, le 28/IV/1965.

Cependant, nous n'hésiterons pas à augmenter la posologie du benpéridol un mois plus tard (8 mg pro die) car nous jugeons trop lente et encore incomplète la résolution de la turbulence et de l'expansivité à teinte maniaque, chez ce malade.

Dès lors l'amélioration va se dessiner avec plus de netteté, et le 13/VI, le malade pourra quitter le Service.

Observation n° 16 : Excitation psycho-motrice

DOU... Eugène, 40 Ans
Entré le 12/IV/1965
Sorti le 30/VI/1965.

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Ce malade nous est adressé pour un état d'excitation psychomotrice avec agitation violente.

Il est admis dans un état de prostation paraissant secondaire au traitement sédatif reçu. Mais quelques heures plus tard il se montre instable, turbulent, logorrhéique, confus, désorienté. Il existe un déficit très net de l'attention. Monsieur DOU... manifeste en outre un comportement bizarre avec réticence, autisme, soliloquies, attitude d'écoute, stéréotypies.

Nous instituons le benpéridol le lendemain de l'admission à la dose de 6 mg en gouttes et en 2 prises.

Le malade est moins confus, calme et pragmatique dès le troisième jour, cherchant à s'occuper et s'intéressant à la télévision. Mais il reste isolé, peu communicatif.

Le 15/IV, il se plaint de fatigabilité mais ne s'alite pas. Très instable, il va, vient, ne peut rester plus de 10 minutes en place, pose des questions étranges.

Les nuits en revanche sont calmes et Monsieur DOU... dort d'un profond sommeil.

Le 23/IV, il est encore très autistique, ambivalent, " mécontent d'être avec des fous ", et extériorise des idées délirantes à thème hypochondriaque.

Le 26/IV/1965, il reste isolé, mutique; il parle seul et est très inconstant dans son travail. On augmente : benpéridol 10 mg per os.

Le 30/IV/1965, Monsieur DOU... se plaint de vertiges, de sensation ébrieuse, de tremblements et de sialorrhée.

Le 3/V, le malade, très opposant, refuse aliments et médicaments. Les déambulations incessantes, la persistance des soliloquies, des attitudes d'écoute et des impulsions verbales laissent deviner un vécu délirant toujours très actif.

Le benpéridol est alors arrêté.

Observation n° 17 : Excitation psycho-motrice

TAB... Zbigniew, 37 ans
Entré le 12/VIII/1963

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.

Monsieur TAB... est un sujet Polonais désocialisé, atteint de schizophrénie paranoïde et ayant présenté à l'entrée un état d'excitation avec insomnie, agitation, logorrhée intarissable, propos délirants totalement incohérents à thème politico-géographique, désordre des actes.

Traité successivement par sismothérapie, halopéridol, fluphénazine, tripéridol sans aucun succès. Certes l'état d'excitation psychique a cédé au traitement, mais le malade parle toujours le même langage incompréhensible et reste inactif; il ne veut rien faire, incite ses camarades à l'inactivité, est hilare, arpente le Service, se montre caractériel.

Le 6/V/1965, Monsieur TAB... proteste violemment contre son internement, exprime un délire de persécution à mécanisme interprétatif et présente une subexcitation psychique et motrice de type maniaque.

Nous prescrivons alors le benpéridol à la dose d'attaque de 2 mg par voie I.M. pro die.

Dès la seconde injection, on note une sédation spectaculaire de l'état d'excitation. La nuit est calme.

Le lendemain le malade présente un visage détendu et se montre souriant et plus sociable.

Aussi substitue-t-on à la forme injectable la forme buvable, à la dose de 6 mg par 24 heures, en 3 prises de 2 mg chacune.

Cette amélioration se poursuit les jours suivants. Cependant le malade refuse toujours toute occupation et exprime le désir de retourner en Pologne.

Après plusieurs semaines de traitement, aucun changement notable n'est constaté sur le fond mental du malade qui reste rigide et délirant. On poursuit cependant le benpéridol aux mêmes doses.

Le 12/XI/1965, une reprise de l'état d'excitation psychique avec jargonophasie motive l'augmentation de la posologie à 8 mg pro die.

Le 31/XII, on note : bizarrerie, soliloquie, obstination, agressivité, inaccessibilité à toute logique , réponses stéréotypées.

Le 17/I/1966, le veilleur de service nous signale une insomnie totale et des brutalités envers un malade. On augmente : 12 mg de benpéridol per os et pro die.

A nouveau, une sédation très nette est observée rapidement. Mais le noyau psychotique lui-même n'est pas influencé par la thérapeutique.

Observation n° 18 : Agitation + troubles du comportement

RAD... Jean Léon, 47 ans
Entré le 14/VI/1961

Monsieur RAD... est admis dans le Service le 14/VI/1961 pour un très ancien syndrome schizophrénique. Il a un air hagard, les cheveux ébouriffés, les ongles longs et sales, un aspect très négligé. On note une dissociation très nette, des idées délirantes polymorphes, une inactivité totale. Cet état évolue depuis plusieurs années, sans traitement particulier.

Traité successivement par l'halopéridol et la sismothérapie, le malade reste inactif, incurique et peu sociable. Tout traitement est arrêté en Août 1964.

Le 12/XI/1964, Monsieur RAD... présente un épisode d'agitation avec cris et actes de violence sur un infirmier.

Nous prescrivons alors le benpéridol à la dose de 6 mg per os sous forme de comprimés.

Les 3 premiers jours se passent sans incident.

Le quatrième jour, le malade se plaint de fatigabilité intense et doit s'aliter.

Huit jours plus tard, le malade retrouve son comportement antérieur, mais n'est plus agité.

Le 28/XII/1964 apparaît un effet parasite sous forme de tasikinésie Monsieur RAD... va et vient, déambule sans cesse. On diminue les doses : 4 mg pro die.

La survenue de gros tremblements des extrémités et de la langue, avec hypersalivation, le 14/I/1965, incite à la prescription de correcteurs : trihexiphénidyle (10 mg pro die) et méphénamine (100 mg pro die), qui provoquent la régression des troubles en 48 heures.

Ce traitement sera poursuivi pendant un an sans que l'on n'observe plus aucun autre signe d'intolérance.

Le malade est calme. Il n'a pas été constaté de nouvel accès impulsif pendant toute la durée de la cure. Mais les signes de régression : inertie motrice, incohérence, apragmatisme, mutisme, incurie, repli autistique n'ont guère été modifiés par le benpéridol.

Observation n° 19 : Turbulence démentielle

BAL... Antoine, 61 ans
Entré le 30/VI/1959

Monsieur BAL... est hospitalisé pour un syndrome confuso-démentiel apparu à la suite d'un traumatisme crânio-encéphalique avec fracture ostéo-mastoïdienne droite.

Ce syndrome se caractérise par une perte totale de toute activité utile, des troubles mnésiques graves, une désorientation temporo-spatiale, de la turbulence nocturne avec agitation verbale, de l'oppositionisme, de l'irascibilité, de l'instabilité motrice diurne, des cris et vocalisations immotivés, enfin du gâtisme.

Les divers traitements neuroleptiques et sédatifs institués successivement n'amènent aucune amélioration.

Aussi la prescription de benpéridol est-elle instituée le 27/XII/1964 à la posologie de 2 mg per os (1 comprimé le soir au coucher).

Dès le jour même, le sommeil est meilleur, plus long, plus calme, les cris nocturnes sont supprimés. Mais le lendemain, le malade reste abattu et somnolent.

Les jours suivants le rythme nycthéméral se régularise , l'appétit n'est pas influencé par la cure.

Ce traitement sera poursuivi plusieurs mois sans incidents. Cependant, le 27/V/1965, Monsieur BAL... fait une syncope avec apnée et disparition du pouls pendant l'accès. A la reprise des sens, le cœur est sourd et lent, la TA effondrée et pincée (= 7/4).

La prudence commande l'arrêt de la prescription chez ce vieillard polyscléreux.

Le benpéridol est alors remplacé par la propériciazine en association avec la phényléphrine, substitution qui est presque immédiatement suivie du retour de l'agitation nocturne et des troubles du sommeil.

Observation n° 20 : Agitation + troubles du caractère et du comportement

MUL... François, 53 ans
Entré le 28/II/1950

Monsieur MUL... est en traitement à l'H.P. depuis plus de 15 ans pour démence alcoolique avec graves troubles du comportement, excitation psycho-motrice, impulsivité, phases agressives. Il est en outre atteint de maladie de Parkinson post-encéphalitique.

Le 17/II/1965, nous substituons le benpéridol à la dose de 4 mg per os à la propériciazine que le malade recevait quotidiennement depuis plusieurs semaines et qui n'avait amené aucune amélioration décelable dans son comportement.

Bien que la médication soit contre-indiquée dans les tremblements et les contractures des Parkinsoniens, nous avons cependant pu l'utiliser grâce à la prise régulière de 300 mg de méphénamine.

Ce traitement poursuivi depuis cette date n'a malheureusement pas permis d'obtenir les résultats espérés, si ce n'est peut-être la raréfaction des accès impulsifs.

Observation n° 21: Subexcitation, turbulence

MUN... Nicolas, 69 ans
Entré le 10/I/1962

Monsieur MUN... est traité pour troubles mentaux depuis 1936. Il s'agit d'un état confuso-démentiel avec subexcitation, turbulence, ludisme et troubles du langage à type d'aphasie.

Lorsque nous entreprenons le benpéridol , en Mai 1965, à la dose de 3 mg per os, le malade est sans traitement depuis plusieurs mois. L'état physique est bon.

Cette thérapeutique n'influence pas sensiblement le comportement du malade qui reste très instable, cherche continuellement les portes, et paraît délirant.

Le 3/VI, Monsieur MUN... cherche à s'évader. La posologie quotidienne est portée à 6 mg per os.

Nous voyons alors apparaître une inappétence.

La prescription est cependant poursuivie pendant 5 mois encore. Le malade reste très dément, mais il n'est ni gâteux ni incurique. Il est capable de se raser.

Le 3/XI/1965, nous interrompons le benpéridol chez lui, car, en dépit d'une bonne reprise de l'alimentation, il a maigri de 10 kg en quelques mois.

Observation n° 22 : Agitation + troubles du caractère et du comportement

DIE... Georges, 25 ans
Entré le 18/VIII/1953

Monsieur DIE... est un arriéré mental du niveau de l'imbécillité profonde possédant un langage rudimentaire qui présente des perversions et des impulsions , des phases d'agitation périodique et d'agressivité.

C'est à l'occasion d'une de ces phases que nous prescrivons le 31/I/1965 le benpéridol à la posologie de 2 mg sous forme buvable, matin et soir, à l'exclusion de toute autre chimiothérapie neuroleptique et de tout correcteur.

Le soir même Monsieur DIE... fait une forte intolérance au benpéridol à type de crise oculogyre accompagnée de spasmes musculaires.

Aussi la posologie est-elle ramenée dès le 1er Février à 2 mg per os le soir. En outre, on ajoute des correcteurs.

Le 2/II/1965, le malade est très excité et très agressif. On note en effet : violences, activité clastique. Le malade a déchiré un matelas et tenté d'avaler du crin, il griffe ses voisins, crache sur les infirmiers. De plus, il accuse des tremblements importants. Le pouls et la TA ne présentent pas d'oscillation significative.

Compte tenu de ces manifestations d'intolérance et devant l'inefficacité de la drogue, le traitement est interrompu et l'on en revient à la sismothérapie qui procure des résultats certes rapides, mais éphémères.

Observation n° 23 : Agitation anxieuse

MOH... Ben Hamou, 54 ans
Entré le27/VII/1965

Monsieur MOH... , sujet Marocain, a déjà été hospitalisé à deux reprises à l'H.P. pour bouffée délirante polymorphe, avec hallucinations, vagues idées de persécution, tentative d'autolyse, depuis le 2/I/1965, lorsqu'il nous est réadressé par son médecin traitant le 27/VII/1965 pour " anxiété et hallucinations cénesthésiques en particulier abdominales. "

Le premier séjour a été traité par la fluphénazine avec un résultat très rapide.

Le second séjour est également de courte durée, mais le malade a été traité cette fois par le benpéridol à la dose de 3 mg per os en attaque, puis, devant la persistance des hallucinations cénesthésiques, de 10 mg pro die 15 jours plus tard. En 5 semaines on obtient une bonne critique de l'état antérieur. La posologie est alors ramenée à 6 mg , et la sortie est tentée après 6 semaines de traitement.

Le 27/VII/1965, soit 8 jours après sa sortie, Monsieur MOH.. réintègre le Service. Il seprésente comme un déprimé, dans un état d'agitation anxieuse extrêmement vive avec des idées de mort, et exprime des plaintes hypochondriaques : éréthisme cardiaque, épigastralgies, troubles du sommeil.

Le malade est alors traité par l'insidon qui n'apporte aucun résultat positif. Il reste agité, anxieux et hypochondriaque.

Le 10/VIII/1965, nous prescrivons 10 mg de benpéridol en association avec 2 comprimés d'étybenzatropine.

Les 3 premières nuits sont calmes, mais le quatrième jour le malade éprouve quelques difficultés à l'endormissement.

Les jours suivants, on note : instabilité motrice, tasicinésie.

Au douzième jour l'anxiété et la note hypochondriaque ne sont pas améliorées par la cure. On augmente : benpéridol 15 mg, soit L gouttes 3 fois par jour.

Le 10/IX, Monsieur MOH... se plaint d'anorexie sévère et d'accès de tremblements. Il a effectivement maigri de 5 kg en un mois, c'est-à-dire depuis la mise en route du traitement , en raison de son refus d'aliments.

Devant ces signes d'intolérance et le peu de résultats satisfaisants obtenus, nous arrêtons la prescription du benpéridol.

Observation n° 24 : Agitation anxieuse

GAI...Amar, 20 ans
Entré le 12/V/1965
Sorti le 6/IX/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Monsieur GAI... est un sujet Marocain Espagnol qui nous est adressé pour un syndrome d'agitation psycho-motrice avec tentatives spectaculaires de suicide (par strangulation).

A l'entrée, le contact est impossible, les propos sont inintelligibles. Le malade répond à côté , et, en proie à une vive anxiété, a tenté de s'enfuir.

Initialement traité par l'halopéridol et l'haloanisone, il reste très instable, excité, confus. Il reçoit alors une série de 3 électro-chocs qui n'apportent d'autre résultat que d'accroître la confusion.

C'est alors que nous instituons le benpéridol à la dose de 6 mg en gouttes, en 3 prises (26/V/1965).

Ce traitement procure rapidement une sédation complète de l'état d'excitation, tandis que le malade émerge progressivement de son épisode

confusionnel. Nous tentons un essai d'occupation dans le Service, qui se solde malheureusement par un échec.

Le 29/V/1965, nous envoyons donc le malade en atelier de vannerie, où, durant deux mois son comportement restera inchangé : il n'y fait rien, parle peu, mais est calme. Il paraît obnubilé, indifférent, passif.

Nous ordonnons l'interruption du traitement le 28/VII/1965, et posons l'indication d'une nouvelle série d'électro-chocs.

Le 3/VIII, nous redonnons du benpéridol à ce malade, d'abord par voie I.M., puis sous forme buvable (10 mg).

Mais, le 14/VIII/1965, devant l'absence d'effets positifs, nous arrêtons définitivement la cure de benpéridol.

Observation n° 25 : Agitation anxieuse

DAG... Louis, 38 ans
Entré le 25/X/1965
Sorti le 27/IX/1965

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.

Monsieur DAG... a un long passé psychiatrique. Il a déjà été hospitalisé très longuement et à plusieurs reprises au Centre Psychothérapique de NANCY pour des idées délirantes à thème mystique essentiellement, beaucoup plus accessoirement à thème de persécution.

Lors de son premier séjour à LORQUIN, en 1964, il a également présenté un syndrome délirant de longue durée, à mécanisme interprétatif et thème de persécution, avec subexcitation, logorrhée, désignation du persécuteur.

Il nous revient le 25/X/1965, pour un état d'angoisse aiguë, réactionnel à une forte émotion. A l'entrée on note : critique de l'épisode délirant à thème mystique de l'an passé, " j'avais fait un délire ", dit-il en substance, " je me prenais pour Jésus, mais c'était de la rigolade "; subexcitation, logorrhée, fuite des idées, contradictions nombreuses, manifestations d'auto-agressivité, instabilité socio-professionnelle, naïveté, suggestibilité, débilité légère, émotivité.

Monsieur DAG... reçoit le soir même 1 mg de benpéridol par voie I.M. qui induit , en quelques heures, la sédation de l'agitation anxieuse et l'apparition d'un sommeil calme.

Cette injection est renouvelée le lendemain matin. Le malade , reposé et sociable, s'occupe toute la journée à différents travaux ménagers.

Les deux jours suivants, Monsieur DAG... accuse de l'asthénie et demande le déplacement de l'injection vers le soir.

Progressivement, il retrouve sa sérénité et adopte une attitude sthénique. Nous abandonnons dès ce moment (2/XI/1965) la forme injectable pour la forme orale , et nous prescrivons X gouttes de benpéridol le matin et XX gouttes le soir.

L'apparition d'une insomnie nocturne nous conduit à ordonner la prescription d'un comprimé de mépronizine, le soir à 20 heures.

Le 18/XI/1965, nous arrêtons le traitement et laissons sortir Monsieur DAG..., dont l'état semble parfaitement satisfaisant, une semaine plus tard.

Observation n° 26 : Raptus anxieux + excitation

WID... Edmond, 50 ans
Entré le 16/X/1964

Il s'agit d'une quatrième hospitalisation.
Monsieur WID... est un débile mental, ancien légionnaire traumatisé crânien, qui s'alcoolise de longue date et qui a déjà séjourné à LORQUIN à 3 reprises pour des crises clastiques accompagnées d'excitation sexuelle.

Il nous est réadressé le 16/X/1964 pour un état dépressif avec idées de suicide, insomnie, anorexie, idées d'incurabilité...

A l'entrée, le malade présente un état dépressif avec rumination morose, représentations mentales obsédantes à thème mélancolique, impulsions suicidaires avec ébauche de tentative (par pendaison). Le fond mental est pauvre, l'appoint alcoolique notable.

Monsieur WID... reçoit alors 50 mg d'imipramine qui l'améliore rapidement, mais le fond mental reste inchangé.

Le 8/V/1965, il écrit une lettre délirante au Directeur du Cirque Pinder.

Le 10/V , il est soudainement très excité et veut se tuer. L'exaltation est intense. Monsieur WID... est très délirant. Il raconte qu'il est décapité, qu'une femme a " retrouvé sa tête à 5 km de là, mais sans peau."

Le benpéridol est alors prescrit à la dose de 2 mg par voie I.M., en association avec 50 mg de lévomépromazine par la même voie.

Ce traitement n'amène aucun changement les premiers jours. Le 17/V/1965, le malade veut coucher par terre; on a dû lui enlever un couteau. Il exprime un délire à thème de persécution. Le benpéridol buvable prend alors le relais, à la dose de 10 mg, associé à 75 mg de lévomépromazine.

A la troisième semaine, on note une légère amélioration sur l'impulsivité suicidaire.

Malheureusement, cet épisode reste sans lendemain et nous retrouvons, au début du mois d'Août, un malade totalement incurique, hypochondriaque, indifférent, sitiophobique. Le traitement est alors arrêté.

Observation n° 27 : Troubles du comportement

BUR... Alfred, 32 Ans
Entré le 17/VII/1965
Sorti le 3/X/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.
Monsieur BUR... nous est adressé pour des troubles mentaux caractérisés " par des alternatives de mutisme et de violences ".

A l'entrée, ce malade présente un épisode confusionnel avec désorientation complète, des hallucinations auditives possibles, une obnubilation profonde. Il aurait par ailleurs présenté de graves troubles du comportement (tentative d'incendie) paraissant amnésiques. L'examen physique objective des signes somatiques d'imprégnation éthylique. Le tracé E.E.G. est irrégulier, peu structuré, sans signification particulière.

Le benpéridol est prescrit isolément à l'entrée : 3 mg, en 2 prises quotidiennes de XV gouttes.

Monsieur BUR... passe une bonne nuit, le sommeil est calme jusqu'au matin.

Le lendemain, il recherche le contact avec d'autres malades et participe aux activités du Service.

Le quatrième jour, il présente un syndrome confuso-onirique d'origine hétéro-toxique avec agitation psycho-motrice, hallucinations visuelles et agressivité. Il cherche à démonter sa literie et à grimper aux fenêtres. Il poursuit le personnel infirmier, armé d'un couteau. Le benpéridol injectable est alors substitué à la forme buvable, aux mêmes doses pendant 48 heures.

La résolution de l'excitation et de l'agressivité est spectaculaire dès la première injection; le malade s'endort rapidement, et dès lors, l'amélioration va se poursuivre . Le 24/VII, l'accident subaigu est jugulé. Nous reprenons la forme orale.

L'amélioration du comportement constatée se maintiendra les semaines suivantes, et pendant toute la durée de la cure (10 semaines) nous ne remarquerons ni manifestations d'opposition ni manifestations d'agressivité. Le malade se montrera calme, docile, pragmatique, s'occupant activement dans le Service et, ultérieurement, pourra être déconditionné et dégoûté des boissons alcoolisées.

En outre, malgré l'absence d'éléments positifs à l'E.E.G., nous appliquerons un traitement d'épreuve antiépileptique chez ce malade (phénobarbital 10 cg, tégrétol 3 comprimés).

Le 3/X/1965, Monsieur BUR... quittera le Service, et sera revu régulièrement par la suite en dispensaire.

Observation n° 28 : Troubles du caractère chez un éthylique

MAR... Georges, 52 ans
Entré le 30/IV/1965
Sorti le 6/II/1966

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Monsieur MAR... est admis dans le Service le 30/IV/1965 pour une atteinte éthylique grave et diffuse.

On note à l'entrée : un état confusionnel, un déficit de l'attention, de la désorientation temporo-spatiale et des troubles mnésiques. Il s'y ajoute une importante dégradation somatique avec cirrhose à petit foie de Laënnec, ascite et des signes de polynévrite des membres inférieurs : amyotrophies, algies à la pression des masses musculaires des mollets, steppage, et abolition des réflexes achiléens.

Ces signes résument le tableau clinique jusqu'au 24/IX/1965 où le malade manifeste de l'hostilité à l'égard du personnel infirmier et de l'agressivité vis-à-vis de sa femme venue lui rendre visite, menaçant de la battre si elle ne le sort pas immédiatement.

Nous prescrivons alors le benpéridol à la dose de 3 mg per os, en 3 prises de X gouttes.

Ce traitement provoque, 3 jours plus tard, l'apparition d'une baisse de la vigilance et d'un abattement imposant l'alitement.

Parallèlement les troubles mentionnés plus haut s'amendent. Aucun autre épisode hostile ou agressif ne sera plus observé pendant les 2 semaines que durera le traitement.

L'amélioration constatée se maintiendra après l'arrêt du neuroleptique le 8/X/1965.

A signaler l'apparition, le lendemain 9/X, de tremblements importants que le trihexiphénidyle corrigera en 2 jours.

Observation n° 29 : Troubles du comportement

HEM... Jean, 38 ans
Entré le 15/IX/1965

Il s'agit d'une quatrième hospitalisation.

Monsieur HEM... , éthylique notoire, fait l'objet d'une mesure de placement d'office pour de graves troubles du comportement en rapport avec un délire à thèmes érotique et de persécution.

A l'entrée, le malade, réticent et très sthénique, nie en bloc tous ses troubles. Mais ce premier entretien suffit à nous convaincre que Monsieur HEM... exprime bien des idées délirantes à thèmes de jalousie et de persécution. Le caractère est paranoïaque.

Le benpéridol est prescrit d'emblée : 3 mg par voie I.M. La première injection du produit entraîne une action sédative quasi immédiate : le malade somnole la plus grande partie de l'après-midi.

Les jours suivants, le résultat n'en est pas moins excellent, marqué par un très bon comportement dans le Service, et, la nuit , par un endormissement rapide suivi de sommeil calme.

Le 21/IX/1965, la forme injectable est relayée par la forme buvable : benpéridol 15 mg.

L'amélioration se poursuit les semaines suivantes.

Cependant après 9 semaines de traitement, il reste isolé, pensif.

Un mois plus tard, l'amélioration constatée permet de mettre un terme au placement d'office. Monsieur HEM... est calme et sociable. Nous diminuons : benpéridol 10 mg, puis, au début de l'année 1966, 8 mg pro die.

Ce malade est encore en traitement, mais nous envisageons de le faire sortir prochainement.

Observation n° 30 : Troubles du comportement + agitation anxieuse

SCH... Eugène, 32 ans
Entré le 29/IX/1965
Sorti le 28/I/1966

Il s'agit d'une première hospitalisation.

Monsieur SCH... nous est adressé, précise le certificat d'admission, pour des troubles mentaux caractérisés par des idées délirantes : " On met du chloroforme dans ma boisson... Quand je bois du café, je me sens brûlé... On enregistre ma voix sur un magnétophone dans le poste ".

A l'entrée, on se trouve en présence d'un malade désorienté, subexcité, délirant, halluciné. Il entend des voix qui traitent sa femme de " respectueuse ", et cela le rend " méchant "; il avoue d'ailleurs s'être livré à quelques " brutalités " sur son épouse. Il accuse en outre ses camarade de travail de vouloir l'empoisonner, de connivence avec sa femme. L'anamnèse nous apprend encore que le début des troubles remonte à 3 ans, semble-t-il, par une bouffée délirante, à la suite du décès d'un premier enfant mort à 22 mois. Il n'y a ni ambivalence, ni troubles du cours de la pensée.

Monsieur SCH... extériorise donc un délire chronique de persécution avec idées d'empoisonnement, mal systématisé, centré sur sa femme et son entourage professionnel, le tout teinté d'agitation anxieuse et d'une note hypochondriaque . Il s'y ajoute des idées de jalousie et un éthylisme chronique. Le mécanisme de ce délire est hallucinatoire auditif, et interprétatif. Ce délire s'est accompagné de quelques troubles du comportement. L'attitude du malade est perplexe à l'égard de ce vécu délirant.

Le benpéridol est prescrit d'emblée à la dose de 3 mg en I.M., en association avec 15 mg de trihexiphénidyle.

Le lendemain, après un sommeil calme, Monsieur SCH... présente un visage reposé, s'occupe aux travaux de l'office et se montre sociable.

Le 2/X, le malade reste isolé; les déambulations incessantes, les soliloquies traduisent la persistance de l'activité hallucinatoire. Nous associons au benpéridol 9 mg d'halopéridol per os.

Le 6/X, une chute tensionnelle de 2 unités (de 11/6 la TA tombe à 9/5) accompagnée de lipothymie nous incite à abandonner la forme injectable et à diminuer les doses. Nous prescrivons alors :

benpéridol, 4 mg per os, en 2 prises
halopéridol, 6 mg per os, en 3 prises

et nous y associons :

heptaminol, 3 comprimés à 0,150 g
phényléphrine, 3 fois XX gouttes pro die.

Pendant cette première semaine, on note encore une réduction sensible de l'appétit, qui se traduira aprés 3 semaines de traitement par une chute de poids de 6 kg, d'ailleurs vite récupérés au cours du deuxième mois.

Au quinzième jour d'hospitalisation, le malade présente toujours ses convictions délirantes, mais il ébauche une critique de son syndrome hallucinatoire. Notre équipe de surveillance ne nous signale plus de troubles du comportement; l'anxiété s'est estompée, et l'on peut envisager une occupation à l'extérieur du Service.

A l'issue du premier mois, les hallucinations et les idées délirantes ont disparu.

Cependant la lecture de la courbe biquotidienne des pulsations dénote une certaine instabilité du pouls.

Le 22/I/1966, le malade , très inhibé, semi-mutique, présente des troubles du langage et des tremblements, rapidement corrigés par l'administration quotidienne , en sus du trihexiphénidyle, de 150 mg de méphénamine. Au reste, son état étant stabilisé depuis plusieurs semaines nous réduisons la dose de benpéridol à 2 mg, en 2 prises de X · gouttes pro die, et prévoyons sa sortie pour la fin du mois.

Observation n° 31 : Troubles du comportement, subexcitation.

SEN... Pierre, 66 ans
Entré le 28/VI/1965

Il s'agit d'une réadmission.
Monsieur SEN... réintègre en effet le Service 48 heures à peine après l'avoir quitté.

Monsieur SEN... est un éthylique désocialisé chez lequel on note un affaiblissement intellectuel global et qui exprime un délire à thème de persécution et à mécanisme interprétatif. A ce tableau s'ajoutent subexcitation et agressivité latente, idées de suicide.

Le tracé E.E.G. est irrégulier, mais ne révèle pas chez lui d'anomalies caractéristiques.

Le benpéridol est institué d'emblée à la dose de 4 mg en gouttes, en association avec 10 mg de trihexiphénidyle.

La première nuit est calme, le sommeil profond.

Dès le lendemain matin, le malade se montre sociable et s'occupe aux activités du ménage.

Les jours suivants, les mêmes observations seront faites. Le comportement s'est rapidement normalisé. Mais les idées délirantes persistent. On note en outre une variabilité de l'humeur.

Aucun incident secondaire ne sera relevé pendant toute la durée de la cure que nous interromprons le 14/I/1966.

Mais le 26/I/1966 dans la soirée, Monsieur SEN... se livre à de nouvelles et brusques manifestations agressives et clastiques, brutalisant un voisin de lit.

Nous reprenons le traitement par le benpéridol à la dose de 6 mg per os qui provoque la disparition totale de l'état d'excitation, mais induit aussi de la somnolence avec perte de l'initiative motrice.

Le 29/I, le malade se montrant à nouveau calme et docile, participant notamment aux activités du Service, nous diminuons la posologie à 2 comprimés de benpéridol.

Observation n° 32 : Troubles des conduites sociales

EHL... Jacques, 17 ans
Entré le 2/IV/1965
Sorti le 28/I/1966

Il s'agit d'une première hospitalisation.
Monsieur EHL... est un jeune déséquilibré psychique débile polydélinquant, arriéré affectif à tendances schizoïdes, incarcéré 5 fois en moins de 3 ans à la suite de vols divers. En milieu carcéral il cassait tout et aurait tenté de se suicider.

A l'entrée, on note : difficulté du contact, le jeune EHL... répondant avec imprécision par monosyllabes, autisme, indifférence, inaffectivité, apragmatisme, stéréotypies.

Le 22/IV/1965, le malade fait l'objet d'un traitement par 4 mg de benpéridol buvable.

La première nuit, calme , se déroule sans incident, et le lendemain matin, le jeune EHL... bien que se plaignant de céphalées participe aux activités du Service.

Le deuxième jour, il réclame l'alitement. Puis il fait une intolérance au produit, à type de crise excito-motrice avec rétrocolis spasmodique, raideur du rachis cervical et crise oculogyre, pendant le déjeuner. L'injection de 25 mg de chlorpromazine entraîne une sédation quasi immédiate de ces troubles.

La posologie est alors réduite : 3 mg per os et pro die. On ajoute 100 mg de méphénamine.

Les jours suivants, le malade reste alité, ne se levant même plus pour se rendre à table.

Mais dès le 27/IV, il se sent mieux et à nouveau il est capable de vaquer aux occupations du Service. Il se montre également plus sociable envers son entourage.

Le 14/V/1965, il se plaint de céphalées persistantes, de troubles de l'accommodation , d'ivresse vertigineuse. L'auscultation cardiaque est normale, la TA n'a pas varié. Mais le malade paraît effectivement très abattu et l'on remarque une diminution de l'activité motrice.

Cet épisode reste sans lendemain et une amélioration se dessine les semaines suivantes : le contact est meilleur, l'autisme semble s'atténuer.

Malheureusement, le comportement du jeune EHL... ne devait pas rester exemplaire. Le 21/VI/1965, il est surpris en flagrant délit de vol : cigarettes, argent... On l'admoneste, il paraît indifférent.

Le 26/VI, il se plaint à sa mère de ne pouvoir supporter ses médicaments et fait une crise devant elle, peut-être simulée.

Nous ordonnons l'arrêt de la prescription.

Observation n° 33 : Troubles des conduites sexuelles

KOR... Jean, 17 ans
Entré le 17/VI/1965
Sorti le 4/I/1966

Le jeune KOR... est un déséquilibré pervers, placé d'office après une expertise médico-légale, et qui vient de la Maison d'Arrêts de METZ où il était détenu à la suite d'actes impudiques avec un mineur du même sexe.

Signalons également des antécédents de délinquance et que, en 1954 et 1956, alors qu'il était âgé de 6 et 8 ans, il a été victime de 2 graves accidents de la circulation, puisque à chaque fois il fut transporté dans le coma à l'Hôpital Civil de FORBACH.

A l'entrée, on note : antécédents de délinquance (vols), initiation aux pratiques homosexuelles à l'âge de 12 ans, impulsions perverses, réticence, instabilité socio-professionnelle. Le jeune KOR... n'exprime aucun regret. Les réactions sérologiques sont positives.

Outre un traitement spécifique, l'association suivante est instituée :

propériciazine 80 mg
benpéridol 3 mg (per os)

La grande fréquence avec laquelle ces sujets jeunes sont exposés aux syndromes excito-moteurs, déjà soulignée par P.JUILLET et que nous avons nous-mêmes eu l'occasion de vérifier, nous incite à prescrire d'emblée des antiparkinsoniens :

trihexiphénidyle 10 mg
méphénamine 100 mg

Malheureusement ce traitement n'amena guère de changement dans le comportement du jeune KOR... qui se signala dans le Service par ses tendances homosexuelles et des manifestations d'opposition , entraînant d'autres jeunes malades.

Le 4/I/1966, il était transféré au Centre Psychothérapique de SARREGUEMINES (Moselle).

Observation n° 34 : Troubles du comportement, subexcitation psychique

CEL... Ibrahim, 45 ans
Entré le 30/X/1965

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.

Monsieur CEL... est un déséquilibré épileptique d'origine yougoslave. Son passé est chargé : instabilité socio-professionnelle, vie de vagabondage et d'errances, troubles du caractère et du comportement, bagarres, appoint éthylique.

Il nous est adressé, précise le certificat d'internement, pour " des idées délirantes avec agressivité vis-à-vis des personnes du sexe féminin qu'il menace d'actes de vampirisme."

A l'entrée, le malade présente un état de subexcitation psychique : il est volubile, théâtral, démonstratif. Il nie les troubles des conduites sexuelles et n'exprime pas de syndrome délirant; mais le sujet est difficile à interroger du fait de la non-connaissance de la langue française.

L'examen somatique n'objective pas de signes d'intoxication éthylique chronique, et un tracé E.E.G. récent montre un foyer de dysrythmie temporo-occipital droit; en conclusion : tracé plat et mal organisé, non caractéristique, néanmoins en faveur d'une épilepsie corticale traitée.

Nous entreprenons la prescription de benpéridol le jour même de l'admission à la dose de 4 mg en gouttes, en association avec 2 lentérules de phénobarbital.

La première nuit est écourtée : à 4 heures, en effet, le malade se réveille et ne se rendormira plus; mais il reste calme dans son lit.

Le 2/XI/1965, Monsieur CEL... se montre sociable, mais il ne participe pas aux activités du Service invoquant une sensation de lourdeur des membres inférieurs. Il dort une partie de l'après-midi.

Les jours suivants le comportement s'améliore. Les nuits sont calmes.

Au quinzième jour, il ne reste rien de la subexcitation psychique. L'arrêt du traitement est ordonné.

Notons que la cure de benpéridol n'a pas modifié l'aspect clinique et électrique de la comitialité.

Observation n° 35 : Troubles du comportement

FON... Léon, 39 ans
Entré le 29/VI/1955

Il s'agit d'une quatrième hospitalisation.

De fait, Monsieur FON... est hospitalisé de façon presque continue à LORQUIN depuis 1950 pour une schizophrénie qui a évolué malgré les différents traitements (cure de Sakel, lobotomie, chimiothérapies neuroleptiques diverses). De temps à autre, il présente des impulsions, jetant des projectiles sur le personnel et les autres malades, et connaît une verve épistolaire intarissable, inondant d'une abondante et délirante littérature une jeune femme qu'il connait " depuis son enfance ".

L'échec de la propériciazine et de la chlorpromazine prescrites isolément nous incite à leur associer le benpéridol (8 mg en gouttes) en Août 1965.

Ce traitement, poursuivi depuis, n'a malheureusement procuré aucun changement notable, sauf toutefois sur les impulsions qui se font peut-être plus rares.

Observation n° 36 : Troubles du caractère et du comportement

JAC... Henri, 22 ans
Entré le 10/IX/1964

Il s'agit d'une quatrième hospitalisation.
Monsieur JAC... nous est en effet réadressé pour reprise évolutive d'un syndrome dissociatif, avec éthylisme d'appoint. Le malade refuse tout traitement ambulatoire et présente des signes importants de discordance, d'ambivalence et des troubles non moins importants du caractère et du comportement à type d'agressivité dirigée contre ses parents avec menaces perpétuelles, ces troubles survenant sur un fond de débilité mentale.

Le malade a été traité antérieurement mais sans succès par l'halopéridol, le tripéridol, la chlorpromazine et la lévomépromazine.

Le 27/V/1965, le benpéridol prend la relève de ces diverses chimiothérapies, à la dose de 6 mg per os, en 3 prises de 1 comprimé pro die.

Les premiers jours se passent sans incidents. Cependant le malade est toujours instable, on ne parvient à l'occuper et, le soir, il circule souvent fort tard. Il se montre très impulsif et insulte un infirmier.

Puis au 5ème jour, Monsieur JAC... se plaint de fatigue et de troubles oculaires, et réclame l'alitement.

Le 16/VI/1965, il présente une crise excito-motrice avec spasme en rétrocolis, plafonnement du regard, déformation de la bouche et protrusion linguale. L'injection I.M. d'une ampoule de chlorpromazine amène une sédation quasi immédiate de cet incident. On ajoute 100 mg de méphénamine sans modifier le traitement.

Remarquons au passage que le malade avait réagi par un syndrome excito-moteur semblable à l'administration d'halopéridol.

Le 8/VII, on note la survenue de manifestations agressives secondairement à l'ingestion de boissons alcoolisées lors d'une permission accordée à l'intéressé. Nous augmentons alors la posologie qui est portée à 8 mg, en 2 prises de 2 comprimés, matin et soir.

Par la suite, le comportement devait se normaliser et nous ne devions plus noter aucun incident.

Au total si l'instabilité n'a été que peu influencée par la thérapeutique, en revanche ce traitement amena une amélioration notable sur l'impulsivité. Cette amélioration s'est maintenue après l'arrêt du benpéridol le 11/X/1965.

Observation n° 37 : Troubles du comportement

SCH... Gérard, 25 ans
Entré le 11/VI/1965
Sorti le 17/IX/1965

Monsieur SCH... est hospitalisé pour la seconde fois depuis le début de l'année pour une rechute d'un syndrome d'allure schizophrénique avec crise d'excitation.

De fait, ce malade présente depuis de nombreuses années des troubles du caractère et du comportement qui s'aggravent progressivement et qui sont à l'origine d'un conflit aigu dans le milieu familial, avec menaces de mort contre ses parents . Ces troubles évoluent sur un fond caractériel paranoïaque.

Lors de son premier séjour à l'H.P., il a bénéficié d'un traitement associant le tripéridol, l'halopéridol, l' haloanisone et la thioridazine. Sur la demande expresse de son père, qui ne se rend absolument pas compte de la gravité de la maladie de son fils, nous le laissons sortir prématurément le 19/III/1965 avec un traitement d'entretien (tripéridol 1,5 mg, thioridazine 150 mg).

Le 11/VI, à la réadmission , on note : impulsivité, bizarrerie, autisme, idées délirantes sans systématisation à thème abstrait, apragmatisme.

Les examens complémentaires montrent, à l'E.E.G., un tracé peu organisé, mais sans particularités pathologiques.

Nous prescrivons le benpéridol d'emblée et nous débutons par une dose faible : 1 mg par voie I.M., matin et soir, associé à 15 mg de trihexiphénidyle.

Dès les premiers jours, nous assistons à un changement remarquable et nous notons une sédation rapide de l'impulsivité. Le malade, calme et sociable, demande à s'occuper et participe aux activités ménagères du Service.

Le 20/VI/1965, nous substituons la forme buvable à la forme injectable : 4 mg en gouttes.

Le 26/VI, Monsieur SCH... reste longuement en contemplation devant un autre malade confus. Il est pensif et autistique. Le contact est meilleur cependant, et l'on note la persistance des convictions délirantes. La posologie est alors portée à 8 mg per os.

Le 16/VII, il nous confie qu'il a l'impression d'entendre une voix de femme qui l'influence. Quelques jours plus tard, très halluciné, il veut s'évader. Nous augmentons encore la posologie : benpéridol 14 mg.

Dès lors, une nette amélioration va se dessiner.

En Septembre, le malade n'est plus halluciné et critique ses hallucinations. Il n'est plus impulsif ni délirant. Il s'occupe bien.

Le 17/IX, la sortie est possible avec un traitement d'entretien (benpéridol, 6 comprimés).

Remarquons que la tolérance a été excellente chez ce sujet et que, même lorsque nous lui avons administré de fortes doses de benpéridol, nous n'avons pas relevé le moindre incident secondaire chez lui.

Revu en consultation, le 8/X/1965, Monsieur SCH... va bien et suit régulièrement son traitement. Il n'a pas repris son travail, mais s'occupe chez lui à des travaux de bricolage.

Observation n° 38 : Troubles du comportement

GER... François, 35 ans
Entré le 2/VIII/1954

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.
Monsieur GER... est traité depuis 12 ans pour un délire paranoïde avec idées délirantes de persécution et d'influence, réactions antisociales. Tous les traitements entrepris (cure de Sakel, sismothérapie, lobotomie, neuroleptiques) sont restés sans effet.

Le 14/V/1965, le malade présente des signes de régression manifeste : il est mutique, méfiant, agressif, hostile, malpropre, apragmatique, très autistique, il se montre encore délirant et refuse aliments et médicaments.

Nous associons alors à l'halopéridol déjà institué 2 mg de benpéridol sous forme injectable pendant 6 jours, la forme buvable prenant le relais le 20/V/1965 à la dose de 12 mg, en 3 prises.

Ce traitement n'amena malheureusement aucun résultat positif ni sur le fond mental ni même sur l'impulsivité.

Aussi décidions-nous l'arrêt de la cure le 26/VI/1965.

Aucun incident ne devait être noté pendant le traitement, à l'exception d'une sitiophobie au demeurant préexistante.

Observation n° 39 : Troubles du caractère et du comportement

MUL... Jean, 36 ans
Entré le 23/IV/1964
Sorti le 26/I/1966 (congé à titre d'essai)

Il s'agit d'une neuvième hospitalisation.
Monsieur MUL... est atteint de schizophrénie paranoïde avec alcoolisme d'appoint, évoluant depuis plus de 10 ans.

En Avril 1964, il rechute après interruption du traitement (prochlorpérazine, lévomépromazine).

En Juillet 1965, le malade est sous tripéridol. Il présente de gros troubles du caractère, serait impulsif, mais parvient à se contrôler. Assez isolé, insomniaque, il s'occupe très irrégulièrement.

Nous substituons alors le benpéridol au traitement antérieur, à doses progressivement croissantes pour atteindre 18 mg en 3 prises orales, le 28/VII/1965.

Dès les premiers jours, cette substitution procure une sédation franche de l'agressivité et de l'impulsivité. Par contre, Monsieur MUL... demeure très instable et ne s'occupe toujours pas à l'atelier.

Le traitement est néanmoins poursuivi aux mêmes doses pendant plusieurs semaines.

En Octobre, le malade paraît un peu endormi. Il a un comportement négativiste parfois, se plaint de douleurs et se rend irrégulièrement à son travail. Il n'a que peu de contact avec l'entourage. On note encore : fixité du regard, mimique peu mobile, ralentissement du dialogue, inhibition psychique et psycho-motrice, un syndrome de dépersonnalisation.

Nous associons alors imipramine (75 mg) et lévomépromazine (25 mg) au benpéridol, et nous diminuons celui-ci (12 mg).

Le 22/X/1965, Monsieur MUL... est amélioré, mais très irritable et anxieux. Nous ajoutons thioridazine (150 mg) et augmentons la lévomépromazine (100 mg).

En Janvier 1966, quoiqu'il reste encore bizarre, fermé sur lui-même et qu'il s'occupe irrégulièrement, le malade peut néanmoins bénéficier d'une sortie, à titre de congé d'essai, pour 30 jours, et se rendre dans sa famille à l'occasion d'une circonstance particulière (père mourant).

Observation n° 40 : Troubles du caractère et du comportement

POR... Jean-Jacques, 19 ans
Entré le 17/VI/1963

Monsieur POR... est atteint d'oligophrénie légère avec troubles du caractère et du comportement (masturbation réciproque).

En Août 1965, nous associons le benpéridol au traitement qui était alors le sien (chlorpromazine, propériciazine), car à l'issue d'un

congé à titre d'essai pour 30 jours, le malade s'est montré agité et instable. Il fuguait sans cesse, et ne prenait plus son traitement.

A sa réintégration, Monsieur POR... reçoit donc un traitement composé de :

benpéridol	4 mg,
chlorpromazine	100 mg,
propériciazine	40 mg,
trihexiphénidyle	15 mg,
méphénamine	150 mg.

La sédation de l'agitation apparaît dès les premières prises.

Mais cette amélioration ne se poursuit pas, et en Octobre 1965, le malade est très agité, crie et prend mal son traitement. Nous devons rajouter 50 mg de prochlorpérazine.

En quelques jours , le comportement se normalise.

A la Toussaint, ses parents viennent le chercher pour 3 jours. Il s'est bien comporté et a régulièrement pris ses médicaments durant ce congé.

Mais au retour, nouvel état d'excitation. Le malade reçoit 8 mg de benpéridol pro die. Cette fois encore des résultats satisfaisants sont obtenus.

Le malade bénéficie d'un nouveau congé d'essai pour les Fêtes de fin d'année.

De retour, il refuse catégoriquement le traitement oral. Nous administrons alors le benpéridol par voie I.M. (2 mg pro die) avec des résultats francs et positifs qui permettent la reprise de la forme buvable, à dose faible (3 mg), 10 jours plus tard.

Observation n° 41 : Troubles du comportement + subexcitation

AUR... José, 20 ans
Entré le 6/V/1965

Il s'agit d'une première hospitalisation.

En Mai 1965, Monsieur AUR... nous est adressé pour des " troubles mentaux caractérisés par : autisme, ambivalence, dissociation, stéréotypies, rire discordant, idées de captation de la pensée, méfiance, attitude parfois menaçante."

A l'admission, nous sommes en présence d'un arriéré schizoïde qui présente un épisode délirant avec bizarrerie, autisme, réticence, méfiance, stéréotypies mimiques et gestuelles, instabilité psycho-motrice, subexcitation, impulsivité, attitude menaçante, hallucinations auditives probables, vol et divination de la pensée.

Ce malade reçoit dès l'entrée 2 mg de benpéridol pro die par voie I.M.

Les 3 premiers jours, Monsieur AUR... est calme et moins méfiant, sociable et moins impulsif. Il cherche à s'occuper et à établir de bonnes relations avec le personnel infirmier et les autres malades.

Le quatrième jour apparaît une insomnie totale avec soliloquie, rire niais, turbulence et insolence envers le personnel. La forme injectable est alors relayée par le benpéridol oral à la dose quotidienne de 4 mg. Par prudence, l'expérience nous ayant appris que ces sujets jeunes sont particulièrement exposés aux accidents dyskinétiques, nous ajoutons 10 mg de trihexiphénidyle.

Au bout d'une semaine de traitement, le contact est bien meilleur, le malade reste sthénique mais sans manifestation d'agressivité. Il demande à s'occuper à l'atelier de vannerie .

Mais le 20/V/1965, il est à nouveau bizarre, mutique et figé. Il refuse de s'alimenter.

Cet épisode semble rester sans lendemain jusqu'au 26/VI où il a le regard fuyant, un air agressif. Il paraît halluciné et délirant, avec idées de préjudice. Nous augmentons la dose de benpéridol : 10 mg pro die.

Le 1er/VII/1965, il refuse son traitement.

Les semaines suivantes les manifestations d'opposition se multiplient. Le 11/VIII, nous augmentons encore : benpéridol 15 mg + méphénamine 100 mg.

Ce traitement poursuivi pendant 4 mois va permettre une amélioration lente mais décelable. Le malade n'est plus impulsif ni halluciné. Il a certes encore parfois des gestes brusques, des paroles abruptes, mais

sans agressivité. Le contact est bon. Le seul effet secondaire observé consiste en un fin tremblement des membres.

La survenue, en Janvier 1966, d'une hyperthermie au long cours d'étiologie indéterminée avec asthénie sévère, nous contraint de diminuer les doses d'abord à 10 mg, puis à 5 mg pro die. Cependant l'amélioration constatée s'est maintenue, sans retour des manifestations d'impulsivité ni de l'épisode délirant.

Observation n° 42 : Troubles du comportement + agitation psycho-motrice

PAW... Joseph, 31 ans
Entré le 1/III/1965
Sorti le 22/VI/1965

Monsieur PAW... fait l'objet le 1er Mars 1965 d'une mesure de placement d'office pour un état d'agitation avec graves troubles du comportement, chez un débile mental éthylique chronique, traumatisé crânien en Septembre 1964.

Ce malade, chômeur depuis un an, vit en ménage concubinaire avec une débile épileptique dont il a eu une fille actuellement âgée de 3 ans, et s'alcoolise de longue date. Le 5/IX/1964, il est victime d'un accident avec fracture du crâne (4 jours de coma). Depuis, il présente des troubles du caractère et du comportement de plus en plus accentués : menaces, violences envers son amie, idées de jalousie.

Il est admis à l'H.P. en Mars 1965 au cours d'un état d'excitation psycho-motrice avec opposition et agressivité. Il présente des signes nets d'imprégnation alcoolique : insomnie, cauchemars, pituites matinales, tremblement digito-lingual...

Initialement traité par la propériciazine, Monsieur PAW... se signale par ses réactions d'opposition toujours fréquentes.

Une tentative de sortie pour 48 heures le 18/IV/1965 se solde par un échec : avec la complicité de sa mère , le malade s'énivre et fait du scandale dans les débits de boisson du village. Réintégré dans le Service, il présente un accès de colère clastique, frappant les infirmiers et les menaçant. Par ailleurs, il profère des menaces de mort à l'égard de sa concubine et parle d'évasion à son entourage.

Le 20/IV, nous prescrivons le benpéridol à la dose de 3 mg per os, en association avec 10 mg de trihexiphénidyle et 100mg de méphénamine.

Cette thérapeutique amène en 48 heures une sédation spectaculaire de l'état d'excitation et de l'agressivité du malade.

Aucun incident secondaire, aucun épisode impulsif, aucune réaction d'opposition ne seront observés pendant les 2 mois que durera la cure.

Le 22/VI/1965, Monsieur PAW... est transféré au Centre Psychothérapique de SARREGUEMINES (Moselle).

Observation n° 43 : Troubles du comportement chez un comitial

RAM... Henri, 39 ans
Entré le 6/VII/1955

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.

Lorsque nous entreprenons la cure de benpéridol, Monsieur RAM... est en traitement dans le Service depuis 10 ans pour comitialité grave avec de gros troubles du comportement à type d'agressivité et d'excitation psychomotrice, chez un arriéré profond.

Le 14/V/1965, tandis que le malade s'est montré particulièrement violent envers l'entourage, nous demandons un E.E.G. de contrôle (qui montre un tracé très dysrythmique, à localisation lésionnelle postérieure gauche) et nous instituons le benpéridol buvable, à la dose de 6 mg pro die.

Les premiers jours n'apportent aucun changement.

Au dixième jour quelques incidents mineurs apparaissent : prostration, refus d'aliments. Ils s'amenderont en 24 heures sans modification de la thérapeutique.

Le 17/VI/1965, le malade est agressif, instable, soliloque, incohérent. Le personnel infirmier nous signale une agitation verbale à prédominance nocturne. Nous ajoutons 80 mg de propériciazine.

Le 30/VI, la dose de benpéridol est portée à 10 mg, sans plus de succès d'ailleurs.

Aussi, devant l'absence d'amélioration des troubles du comportement, ordonnons-nous l'arrêt de la prescription le 30/IX/1965.

Remarquons que la cure de benpéridol n'a pas modifié l'aspect clinique ni électrique de la comitialité.

Observation n° 44 : Anxiété vive (état dépressif d'involution)

LEO... Eugène, 58 ans
Entré le 26/IV/1965
Sorti le 26/VI/1965

Il s'agit d'une septième hospitalisation.
Monsieur LEO... est un déprimé d'involution qui a séjourné à l'H.P. pour la première fois en 1955. De petites cures thymoleptiques semblent donner chaque fois de rapides et bons résultats.

A sa septième entrée, ce malade présente un état délirant à mécanisme hallucinatoire et thème de persécution et exprime des idées de culpabilité. L'anxiété est vive, l'humeur de teinte franchement dépressive.

A l'imipramine et à la lévomépromazine prescrits par l'interne de garde, nous substituons le lendemain de l'admission le benpéridol oral : 3 comprimés, soit 6 mg.

Aucun changement notable n'est décelé les premiers jours. Monsieur LEO... reste isolé, anxieux et halluciné. Il pense que tout ce qu'un meneur de jeu d'un poste périphérique dit et prononce lui est destiné. Il entend une voix le traiter de " sale boche ".

Le sixième jour, il reste couché, se sent "faible". Il paraît ralenti par le traitement. Nous ajoutons 10 mg de trihexiphénidyle.

Après 15 jours de traitement, on note une nette sédation de l'anxiété, mais l'humeur reste dépressive. Le contact s'améliore également : Monsieur LEO... essaye de sortir de son semi-mutisme et de son isolement, et adresse la parole aux infirmiers et aux autres malades. Le soir, il s'intéresse aux émissions de la télévision.

Le 12/V/1965, il se sent mieux : " les forces reviennent " . Il s'occupe à l'office, critique ses hallucinations et sourit : " c'est des bêtises, il faut rigoler et ne plus y penser."

Une semaine plus tard, il tremble beaucoup.

Le 8/VI, il est très raide, hypertonique; l'examen neurologique objective une roue dentée. Nous diminuons le benpéridol (2 mg per os) et ajoutons 100 mg de méphénamine.

Parallèlement, l'amélioration constatée se maintient.

Le 21/VI/1965, malgré une faible dose, il tremble encore et paraît assez figé.

Le 26/VI, l'état du malade est notablement amélioré : il n' a plus d'hallucinations auditives, mais présente encore quelques idées de culpabilité. Néanmoins, la sortie est possible, sous réserve qu'il soit suivi au Dispensaire d'Hygiène Mentale.

Observation n° 45 : Anxiété vive (psychose hallucinatoire chronique)

BAS... Henri, 56 ans
Entré le 16/III/1965
Sorti le 3/I/1966

Il s'agit d'une deuxième hospitalisation.
Monsieur BAS... nous a en effet été réadressé par son médecin traitant pour une psychose hallucinatoire chronique, à thèmes mystique et de persécution.

Le malade, en proie à une vive anxiété, désigne son persécuteur " le pasteur de la paroisse protestante de SAINT-AVOLD " et voit " des types qui entourent maison et jardin"."Je suis terrorisé chez moi, ils m'attaqu la nuit, ils veulent me tuer". On observe en outre des hallucinations cénesthésiques : Monsieur BAS... sent " des choses bizarres sur le visage et les épaules ".

Quinze jours plus tard, Monsieur BAS... reste isolé dans le Service. Il s'occupe un peu. Les hallucinations auditives et visuelles ont cédé au traitement, mais les convictions délirantes et les hallucinations cénesthésiques persistent : " c'est la Magie ", dit-il.

Le 23/IV/1965, le comportement n'est guère modifié, le malade est encore peu communicatif. Il présente toujours les mêmes idées délirantes.

Nous remplaçons alors le tripéridol et la lévomépromazine que le malade recevait jusqu'alors en association avec 15 mg de trihexiphénidyle, par 8 mg de benpéridol buvable.

Le 5/VI/1965, le malade critique ses idées sur la Magie, mais les idées délirantes de persécution persistent. Il ne parle plus d'hallucinations cénesthésiques. On augmente : benpéridol 10 mg pro die.

Dix jours plus tard, Monsieur BAS... est très abattu, dysarthrique. On augmente cependant encore devant le caractère rebelle des convictions délirantes : benpéridol 12 mg , en 3 prises de XL gouttes, dose qui sera maintenue jusqu'au 16/XI/1965.

L'évolution de ce syndrome délirant sera favorable. Seule une sciatique gauche entravera la très grande activité que ce malade déploie dans le Service.

Le 16/XI, nous diminuons les doses : 9 mg en gouttes pro die, et de nouveau le 31/XII/1965 : XX gouttes 3 fois par jour.

Le 3/I/1966, nous faisons sortir ce malade avec un traitement d'entretien : benpéridol, XV gouttes matin, midi et soir.

Observation n° 46 : Schizophrénie

KRE... Jean, 29 ans
Entré le 30/IV/1965
Sorti le 9/X/1965

Monsieur KRE... nous est réadressé en Avril 1965 pour une rechute d'un état dissociatif. Il a été hospitalisé à LORQUIN pour la première fois en 1962, mais le début des troubles remonte à plusieurs années par un isolement progressif, des fugues et une tentative d'autolyse.

Il présente à nouveau des idées et des tentatives de suicide bizarre " en avalant une cigarette allumée " (mais il n'existe aucune trace de brûlure sur les lèvres ni dans la bouche), des hallucinations auditives (il reçoit des ordres), un syndrome d'automatisme mental avec écho de la pensée. Il a cessé son traitement quelques jours auparavant (imipramine + lévomépromazine), ne s'est plus rendu à son travail, était insomniaque, anorexique et instable ces jours derniers.

A la lévomépromazine prescrite à l'admission , nous associons le 17/V/1965 le benpéridol injectable à la dose quotidienne de 2 mg, forme qui sera bientôt remplacée (le 22/V) par le benpéridol oral à la dose de 4 mg en 2 prises.

Les premiers jours n'apportent aucun changement notable : le malade conserve ses tendances dépressives, sa bizarrerie, son désintérêt de l'ambiance, et est encore halluciné. Par contre il a retrouvé son appétit et dort mieux.

Au quinzième jour de traitement, il refuse toute occupation et s'alite, se disant fatigué.

Le 15/VI, soit après un mois de traitement, on ne constate aucune amélioration. Nous augmentons : benpéridol 8 mg pro die.

Le 24/VI/1965, Monsieur KRE... est toujours isolé, très autistique. Nous augmentons encore : benpéridol 15 mg, en 3 prises.

Le 29/VI, nous le retrouvons alité, prostré, halluciné. Devant l'échec des neuroleptiques nous cessons le traitement.

Observation n° 47 : Hébéphréno-catatonie

LEH... Victor, 48 ans
Entré le 30/IV/1965
Sorti le 5/VII/1965

Il s'agit d'une cinquième hospitalisation.
Monsieur LEH... nous est adressé pour rechute de schizophrénie à forme hébéphréno-catatonique.

A l'entrée, on note : mutisme, réticence, autisme, instabilité psycho-motrice, incurie, mimiques hallucinatoires, soliloquie, indifférence, obnubilation, inactivité.

Le 3/V/1965, nous entreprenons la prescription de benpéridol : 6 mg sous forme de gouttes, en association avec 10 mg de trihexiphénidyle et 100 mg de méphénamine.

Cette thérapeutique ne devait entraîner aucun changement notable dans le comportement du malade qui reste mutique, indifférent, inactif, volontiers figé, mais sans conservation des attitudes.

La posologie est portée à 10 mg pro die le 8/V/1965. C'est alors que s'installe, dès le lendemain, un syndrome neuroleptique fait essentiel-

lement de tremblements et de tasikinésie.

Le 5/VII/1965, soit après 2 mois de traitement le comportement est inchangé, le malade reste très autistique et inactif.

Le jour même, Monsieur LEH... est transféré au Centre Psychothérapique de SARREGUEMINES (Moselle).

NOS RESULTATS

A) LES RESULTATS BRUTS

Les critères d'appréciation de nos résultats ont porté sur la disparition ou pour le moins l'atténuation franche des symptômes-cibles, sur les modifications du comportement dans la vie quotidienne du Service et sur les possibilités de travail en atelier, et, chez nos schizophrènes, sur les possibilités de normaliser les rapports du malade avec son corps, avec les objets, avec autrui.

Compte tenu de ces critères, nous avons codifié les résultats bruts en :

améliorations franches	:	+ + +,
améliorations notables	:	+ +,
résultats douteux ou insuffisants	:	±,
échecs	:	0.

Sur 47 malades, les résultats bruts ont montré :

10 améliorations franches, qui ont permis la sortie du malade lorsque les conditions étaient réunies;

11 améliorations notables, qui ont permis une réinsertion familiale ou sociale de bonne qualité;

6 résultats douteux ou insuffisants;

12 échecs, le plus souvent rencontrés chez des malades qui avaient déjà subi sans résultat d'autres cures neuroleptiques.

Globalement, nous obtenons donc deux tiers de résultats positifs et un tiers de résultats médiocres ou d'échecs.

B) LES RESULTATS EN FONCTION DU DIAGNOSTIC

Nous les avons réunis en un tableau :

Diagnostic	Nombre de malades	+++	++	+	○
Etats maniaques	7	6 cas (obs.n° 1, 2, 3, 4,5, 7)	1 cas (obs.n° 6)		
Mélancolie	1		1 cas (obs.n°44)		
Psychoses délirantes aiguës	4	1 cas (obs.n° 8)	1 cas (obs.n° 9)	1 cas (obs.n° 23)	1 cas (obs.n° 24)
Psychoses confusionnelles	4	4 cas (obs.n° 10, 11, 27, 28)			
Déséquilibres psychiques	4	2 cas (obs.n° 12, 34)			2 cas (obs.n° 32, 33)
Psychose délirante systématisée	1		1 cas (obs.n°13)		
Psychose hallucinatoire chronique	3	3 cas (obs.n° 29, 30, 31)			
Psychose hallucinatoire chronique	1		1 cas (obs.n°45)		

Diagnostic	Nombre de malades	+++	++	+	O
Etats dissociatifs	12		3 cas (obs.n° 15, 36, 37)	3 cas (obs.n° 16, 18,39)	6 cas (obs.n° 14, 17,35,38, 46,47)
Démences	3		1 cas (obs.n° 19)	2 cas (obs.n°20, 21)	
Etats d'arriération	7	2 cas (obs.n° 25, 42)	2 cas (obs.n° 40, 41)		3 cas (obs.n° 22, 26, 43)
Totaux	47	18	11	6	12

C) LES RESULTATS EN FONCTION DE CERTAINS SYMPTOMES - CIBLES

Nous avons tenté d'apprécier les effets du benpéridol sur certains symptômes-cibles.

Ici encore, nous avons codifié nos résultats en :

- rémission complète : +++,
- amélioration notable de la symptomatologie : ++,
- résultat douteux ou insuffisant : ±,
- effet nul : 0.

Le tableau suivant répartit les résultats sur certains symptômes-cibles :

Symptôme-cible	+++	++	+	O
Excitation psycho-motrice	-7 états maniaques (obs. n° 1 à 7) -1 psychose délirante aiguë (obs.n° 9) -1 B D P (obs.n° 8) -2 psychoses confuso-oniriques (obs.n°10, 27) -1 psychose conf.post-traumа.(obs.n°11) -1 psychose délirante systématisée (obs. n° 13) -1 hébéph.cata. (obs.n° 18) -2 déséquilibrés (obs.n° 12, 34) -3 délires alcooliques chroniques systématisés (obs.n°29,30, 31) -2 états d'arriération (obs.n°40 et 42)	-1 syndrome schizo-maniaque (obs.n°15) -2 psych. paranoïdes (obs.n° 16, 17) -1 arriéré schizoïde (obs.n° 41)	-1 démence alcoolique (obs. n° 20)	-1 syndrome schizo-maniaque(obs. n° 14) -1 arriéré mental du niveau de l'imbécillité profonde (obs.n°22) -1 arriéré épileptique (obs.n° 43)

Symptôme-cible	+++	++	+	O
Agitation sénile, Turbulence		-1 démence post-traumatique (obs.n° 19)	-1 démence alcoolique (obs.n° 21)	
Troubles du comportement, Impulsivité	-1 syndrome de Korsakov (obs.n° 27) -1 déséquilibré éthylique (obs.n° 12) -1 déséquilibré épilept. (obs.n° 34) -2 délires alcooliques chroniques systématisés (obs.n° 29,30) -1 hébéphréno-catatonie (obs.n°8) -2 états dissociatifs à forme paranoïde (obs.n° 36,37)	-1 schizophrénie (obs.n° 39) -1 arriéré schizoïde (obs.n° 41)	-1 psychose paranoïde (obs.n° 16) -1 démence alcoolique (obs.n° 20)	-1 psychose paranoïde (obs.n° 17) -2 états dissociatifs (obs.n° 35, 38) -2 déséquilibrés psychiques (obs.n° 32, 33) -2 états d'arriération (obs.n° 22,43)

Symptôme-cible	+++	++	+	O
Réactions caractérielles (agressivité, hostilité, irritabilité)	-5 états maniaques (obs.n° 1, 2, 3, 5, 7) -1 psychose délirante aiguë (obs.n° 9) -3 psychoses confusionnelles (obs.n° 11, 27, 28) -1 psychose délirante systématisée (obs.n° 13) -1 délire alcoolique chronique systématisé (obs.n° 31) -1 déséquilibré éthylique (obs.n° 12) -1 hébéphréno-catatonie (obs.n° 18)	-1 schizophrénie (obs.n° 38) -3 états d'arriération (obs.n° 40, 41,42)		-1 syndrome schizo-maniaque (obs.n° 14) -2 états dissociatifs (obs.n° 17, 38) - 2 états d'arriération (obs.n° 22, 43)

Symptôme-cible	+ ++	++	+	O
Anxiété	-1 état maniaque (obs.n°5) -1 débile émotif (obs.n°25) -1 déprimé d'involution (obs.n°44) -1 PHC (obs.n°45)			-2 BDP (obs.n° 23,24) -1 débilité (obs.n°26)
Hallucinations sensorielles	-1 manie délirante (obs.n°4) -1 mélancolie d'involution (obs.n°44)	-2 manies délirantes (obs.n°2,6) -1 PHC (obs.n° 45) -1 délire alcoolique chron. systématisé (obs.n°30) -1 schizoparénie (obs.n°37) -1 état d'arriération (obs.n°41)	-1 psychose délirante systématisée (obs.n°13)	-1 BDP (obs.n° 23) -3 états dissociatifs (obs.n° 16,38,46)

Symptôme-cible	+++	++	+	O
Interprétations et autres mécanismes délirants	-1 déséquilibre psychique avec idées délirantes de persécution (obs.n° 12)	-1 manie délirante (obs.n° 3) -1 psychose délirante aiguë (obs.n° 9) -1 délire alcoolique chronique systématisé (obs.n° 29)	-1 psychose délirante chronique systématisée (obs.n° 13)	
Autisme		-1 déséquilibré autistique (obs.n° 32) -1 schizophrénie (obs.n° 37) -1 état d'arriération (obs.n° 41)		-5 états dissociatifs (obs.n° 16, 18, 38, 46, 47)
Catatonie				-2 hébéphréno-catatonies (obs.n° 18, 47)

D) DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Il n'est pas inutile, avant d'analyser nos résultats, de faire nôtres les lignes suivantes de Ch.BARDENAT et M.CORMAN, et de souligner " combien il est difficile en clinique de préciser les effets d'un produit parmi les variables que constituent le cadre nosologique de la maladie traitée, les symptômes complexes de chaque cas particulier, les associations médicamenteuses employées et leurs modifications journalières, nécessitées par les réactions imprévisibles du sujet malade dans le cours de son état.

Le clinicien ne peut se permettre en effet, comme le biologiste dans son laboratoire, d'assister placidement au déroulement d'une expérience au protocole préalablement fixé. Il lui faut constamment faire passer en priorité l'intérêt du malade et son confort, et corriger le symptôme du moment au détriment de la rigueur de sa recherche".

Ceci précisé, nous espérons, dans l'ensemble , avoir pu repérer cependant les effets attribuables au benpéridol, et dégager des résultats concrets de notre étude.

I) Concernant nos résultats

a) Benpéridol et Etats d'Agitation

1) Agitation psycho-motrice

Les meilleurs résultats ont été enregistrés dans les états d'agitation psychotique aiguë, et singulièrement dans :

- Les états d'excitation maniaque

L'action du benpéridol nous est apparue rapide (en moyenne 3 à 4 jours) sur l'agitation psycho-motrice, l'exaltation de l'humeur et de la volubilité. Cependant, il faut plusieurs jours, voire plusieurs semaines (obs. n°5) de traitement pour qu'une sédation complète et durable soit obtenue.

Les doses nécessaires ont été habituellement de l'ordre de 2 à 3 mg par voie parentérale en attaque, puis de 4 à 8 mg per os en entretien.

Toutefois, dans les excitations importantes comme c'est le cas pour l'obs. n° 5, la dose peut être portée à 9 ou 12 mg en I.M. D'ailleurs, dans ce cas particulier, il nous a fallu associer au benpéridol, l'halopéridol, la propériciazine et la prochlorpérazine. On peut ici évoquer la possibilité d'un effet potentialisateur du produit. Remarquons cependant que lors d'un précédent séjour le benpéridol prescrit seul, chez ce malade, avait procuré une amélioration si spectaculaire que la sortie était possible après 4 semaines d'hospitalisation.

- Les psychoses délirantes aiguës

Une bouffée délirante chez un ressortissant Portugais, avec agitation psycho-motrice extrêmement violente (obs. n° 8), a été décapitée par le benpéridol. La grande instabilité, puis l'activité hallucinatoire se sont dissipées en une dizaine de jours; le malade est sorti de son mutisme et de son isolement, et l'on a pu noter une reprise de l'activité.

Dans la seconde observation dont nous faisons état (obs. n° 9), le délire fut plus long à disparaître : il est vrai qu'il s'agissait d'une rechute. Cependant, nous avons obtenu la sédation motrice et de l'agressivité en moins d'une semaine.

- Les psychoses confusionnelles

Un délire confuso-onirique (obs.n° 10) fut spectaculairement enrayé par le benpéridol, qui en 48 heures procura d'excellents résultats sur l'agitation, les troubles de la conscience et l'onirisme à la dose de 3 ampoules I.M.

Un effet rapide et remarquable a également été observé dans un état confusionnel post-traumatique avec excitation psychique et agressivité (obs. n° 11). Il est à remarquer que le benpéridol était associé ici à la propériciazine, mais soulignons que la résolution de ces manifestations fut obtenue 2 heures après la prise médicamenteuse et qu'elle s'est maintenue par la suite, lorsque le benpéridol fut utilisé seul.

Dans les agitations symptomatiques au cours de maladies mentales chroniques, les résultats sont inégaux :

- Un déséquilibré psychique avec appoint éthylique, très sthénique, opposant, et qui exprimait des idées délirantes de persécution (obs. n° 12), fut rapidement amélioré par la cure de benpéridol . En moins d'une semaine excitation psychique et troubles du comportement ont été jugulés, en 15 jours nous avons obtenu la liquidation du syndrome délirant.

- Par contre, la sédation de l'agitation psycho-motrice fut plus lente dans une psychose délirante systématisée (obs. n° 13). En outre, le délire est resté enkysté sous l'effet du traitement, mais n'a pas disparu. L'activité hallucinolytique du benpéridol n'est pas apparue probante dans cette observation.

- Chez les schizophrènes

L'action du benpéridol fut le plus souvent purement symptomatique, le fond mental des malades demeurant inchangé.

Nos résultats sont ici satisfaisants puisque, sur 5 malades traités, nous obtenons une disparition de l'excitation psycho-motrice (obs. n° 18) et 3 améliorations notables de la symptomatologie (obs. n° 15, 16, 17).

Le seul échec auquel nous nous sommes heurtés concerne un syndrome schizo-maniaque à marche rapide (obs. n° 14) et pour lequel un essai thérapeutique par le tripéridol et la propériciazine avait également procuré un résultat médiocre.

- Chez les déments

Nos résultats sont assez décevants. En effet, sur 3 malades traités, le comportement n'a guère été modifié par la cure dans les obs. n° 20 et 21. Cependant l'action sédative du produit se manifesta avec netteté chez un dément post-traumatique, notamment sur l'agitation verbale nocturne, les cris et vocalisations immotivés, l'instabilité motrice diurne (obs. n° 19). Malheureusement, la survenue de phénomènes d'intolérance nous obligea à interrompre la cure, interruption qui fut suivie dès le lendemain de la réapparition des manifestations morbides.

Retenons pour terminer que ces 3 malades présentaient des signes déficitaires importants et que leur état peut être raisonnablement considéré comme désespéré, pour 2 d'entre eux pour le moins.

- Chez un arriéré mental du niveau de l'imbécillité profonde (obs.n° 22), l'instabilité psycho-motrice, l'agressivité opposante, les colères clastiques ne furent pas améliorées. Sans doute une posologie supérieure à celle que nous avons utilisée (4 mg per os) aurait-elle été nécessaire, mais la survenue à 2 reprises d'hyperkinésies paroxystiques, même après ajustement des doses, nous a incité à ordonner l'arrêt de la prescription.

2) Agitation anxieuse

Nous avons enregistré ici des résultats qui, bien qu'inconstants, nous paraissent extrêmement intéressants.

En effet, si l'action du benpéridol fut nulle au cours de 2 bouffées délirantes (obs. n° 23 et 24) et chez un débile éthylique (obs. n° 26) avec anxiété vive, par contre l'amélioration fut spectaculaire chez un débile émotif (obs. n° 25) avec une dose faible (1 mg en I.M. pendant une semaine, puis 3 mg en gouttes).

Nous avons également obtenu un excellent résultat chez un alcoolique, qui présentait 1 psychose délirante chronique à thèmes de persécution et de jalousie à mécanismes interprétatif et hallucinatoire avec agitation anxieuse et perplexité à l'égard de son vécu délirant (obs. n° 30).

Le benpéridol s'est encore montré doué d'une action anxiolytique propre dans 1 mélancolie d'involution (obs. n° 44) et 1 psychose hallucinatoire chronique (obs. n° 45). A noter que dans ce dernier cas l'association tripéridol + lévomépromazine n'avait pas procuré la réduction de l'anxiété ni la levée de l'inhibition psycho-motrice espérées. Remarquons enfin que, pour ces 2 malades, la sédation de l'agitation et du raptus anxieux s'est accompagnée d'une atténuation, puis d'une disparition du vécu délirant permettant au sujet de se désintéresser de ses hallucinations psycho-sensorielles.

b) Benpéridol et Troubles du Caractère ou du Comportement

Nos résultats sont ici, dans l'ensemble, plutôt encourageants, notamment au cours :

- des états maniaques, chaque fois que l'excitation s'accompagnait de manifestations d'agressivité, d'hostilité ou d'instabilité (obs. n° 1, 2, 3, 5, 7).

- des psychoses confusionnelles, où, par 2 fois (sur 2 malades traités : obs. n° 27 et 28), nous avons vu le comportement s'adapter en quelques jours avec une posologie que nous tenons pour faible : 3 mg pro die et per os.

- des délires alcooliques chroniques systématisés. Nous faisons ici état de 3 observations (obs.n°29,30,31) = 3 succès francs. Dès les premières prises médicamenteuses, nous avons observé une nette amélioration de la sociabilité. Les jours suivants, nous avons obtenu, sans adjonction d'autres neuroleptiques(à l'exception de l'obs.n°30), une atténuation du vécu délirant, permettant là encore au malade de prendre de la distance vis-à-vis de ses productions délirantes.

Les résultats sont par contre inégaux, chez :

- Les déséquilibrés (4 cas : 2 bons résultats, 2 échecs).

En effet, la cure de benpéridol a été bénéfique à 1 déséquilibré éthylique (obs.n°12) et 1 déséquilibré épileptique (obs.n° 34), chez lesquels une atténuation rapide des troubles fut constatée, portant notamment sur l'excitation psychique et la sociabilité.

Au contraire, elle fut un échec total chez 2 déséquilibrés polydélinquants (obs. n° 32 et 33).

- Les schizophrènes

Sur 7 cas étudiés, nous enregistrons ici 4 améliorations symptomatiques (obs. n° 18, 36, 37, 39), et 3 résultats médiocres ou nuls(Obs. n° 17, 35, 38).

Les résultats positifs ont été obtenus chez 1 vieil hébéphrénocatatonique (obs. n° 18) pour lequel la sismothérapie et les chimiothérapies neuroleptiques n'avaient provoqué aucune modification dans son comportement, dans 2 psychoses paranoïdes à début récent (obs. n° 36 et 37) et dans 1 troisième schizophrénie paranoïde évoluant depuis plus de 10 ans (obs. n° 39) et pour laquelle la propériciazine, la prochlorpérazine et le tripéridol s'étaient successivement soldés par un échec.

Les résultats nuls se sont tous trois rencontrés chez des schizophrènes hospitalisés depuis de longues années et présentant un état de détérioration avancée.

- Les arriérés

Les troubles caractériels et les troubles du comportement des oligophrènes ont été améliorés par le benpéridol chez 3 malades sur 5(obs. n° 40, 41, 42); nous avons noté en effet une diminution rapide de l'impulsivité et une disparition des conduites d'opposition.

Nos échecs concernent 2 arriérés profonds (obs.n° 22 et 43), hospitalisés de longue date et rebelles à toute thérapeutique.

II) Concernant les modalités de l'action du benpéridol

a) Actions du produit

Au terme de notre étude, le benpéridol nous est apparu comme une médication possédant :

une action sédative puissante,
une action réductrice des troubles psychotiques,
une action anxiolytique,
une action potentialisatrice des autres neuroleptiques.

Nous confirmons ainsi les résultats de nos devanciers.

1) Action sédative puissante

Nous avons pu l'observer de façon manifeste dans différents états d'agitation. Elle apparaît le plus souvent très précocement, dans les premières heures de traitement, et se manifeste par :

- l'atténuation, puis la disparition de l'état d'excitation et de l'instabilité psycho-motrice;

- la résolution des manifestations d'agressivité, d'hostilité, d'irritabilité, et des conduites d'opposition.

Parallèlement, cette action sédative s'accompagne d'un effet akinétogène, déjà mis en évidence dans l'étude pharmacologique et que nous retrouvons en clinique sous la forme d'une perte de l'initiative motrice et d'une baisse de la vigilance imposant l'alitement et pouvant aller (10 fois dans nos observations) jusqu'à une somnolence diurne qui, loin d'être un handicap, nous a été au contraire très utile dans la plupart des cas.

Ces effets nous sont apparus relativement indépendants de la posologie instituée, puisqu'ils nous ont été signalés pour une dose quotidienne de 1 mg (obs. n° 25) tandis que de fortes posologies de l'ordre de 16 à 18 mg, comme dans les observations n° 13 ou 37, n'ont engendré qu'une discrète akinésie transitoire.

Neuf fois, lorsque la somnolence était importante, nous avons observé une réduction de la prise alimentaire, elle aussi mise en évidence dans l'étude pharmacologique, voire un refus catégorique d'aliments.

Quoi qu'il en soit, ces actions cliniques du benpéridol disparaissent d'elles-mêmes au cours de la deuxième semaine de traitement. La lassitude s'estompe, la somnolence s'évanouit, l'appétit revient. Cependant, en diverses circonstances, nous avons été conduit à déplacer les doses fortes vers le soir ou à associer un hypnotique en raison d'une somnolence diurne avec insomnie nocturne, et, 2 fois, à ordonner l'arrêt de la prescription à cause d'une sitiophobie marquée qui a engendré un amaigrissement important (obs. n° 21 et 23).

2) Action réductrice des troubles psychotiques

Il y a lieu de distinguer ici les résultats que nous avons enregistrés dans les psychoses aiguës et dans les maladies mentales chroniques :

- les troubles psychotiques aigus ont inconstestablement bénéficié d'une certaine action en profondeur du benpéridol, comme en témoignent les excellents résultats que nous avons obtenus dans les états maniaques, dans la seule observation de mélancolie dont nous faisons état, dans les psychoses confusionnelles, et à un moindre degré dans les psychoses délirantes aiguës, non seulement sur la sédation de l'agitation ou la réduction des troubles caractériels, mais encore sur la disparition des phénomènes psycho-sensoriels ou la liquidation des expériences délirantes.

- en ce qui concerne les maladies mentales chroniques, le pouvoir réducteur du benpéridol nous paraît plus nuancé.

En effet :

nous n'avons obtenu de très bons résultats que dans 1 psychose hallucinatoire chronique et 3 délires alcooliques chroniques de persécution et de jalousie avec atténuation des troubles psycho-sensoriels ou des mécanismes interprétatifs permettant aux malades de se désintéresser de leur vécu délirant;

chez les schizophrènes, par contre, l'action du benpéridol ne fut le plus souvent que purement symptomatique, lorsque nous ne nous heurtions pas à un " mauvais cas " pour lequel divers neuroleptiques de différente structure avaient déjà été successivement prescrits sans résultat. Les hallucinations étaient avouées par 4 de nos malades; elles ne disparurent que chez l'un d'entre eux (obs. n° 37). Nous n'avons pu mettre en évidence une action de libération motrice du benpéridol chez nos 2 hébéphréno-catatoniques (obs.n° 18 et 47) : mais chaque fois il s'agissait de vieux malades asilisés, apragmatiques, ayant épuisé la gamme des neuroleptiques et que l'on pouvait considérer comme au-dessus de toute ressource

thérapeutique. L'autisme, enfin, ne fut atténué que dans un seul cas (obs. n° 37), avec amélioration du contact;

de même, dans les états déficitaires (déséquilibrés psychiques, démences, états d'arriération) nous n'avons habituellement observé qu'une action uniquement symptomatique sur l'hypersthénie, la turbulence, l'agitation verbale incohérente, les troubles du caractère ou du comportement, le fond mental de nos malades restant inchangé. Encore convient-il de préciser que nous n'avons obtenu que 7 améliorations sur 14 malades traités. Sans doute faut-il voir la raison de ces échecs dans la détérioration avancée des malades auxquels nous nous sommes adressés.

3) Action anxiolytique

Nous avons déjà souligné les intéressantes propriétés anxiolytiques que le benpéridol nous semble présenter, et analysé les excellents résultats que ce produit nous a procuré dans certaines psychoses comprenant une composante anxieuse.

Il semble que le benpéridol intervienne là par son pouvoir déconditionnant et athymormisant.

En outre, cet effet nous est apparu plus marqué lorsque nous avons utilisé la voie I.M.

En cas d'échec, et lorsque nous l'avons associé à d'autres neuroleptiques, son action potentialisatrice nous a semblé intéressante, notamment vis-à-vis de la lévomépromazine.

4) Action potentialisatrice des autres neuroleptiques

Nous venons de l'évoquer.

L'association avec d'autres neuroleptiques (halopéridol ou plus rarement tripéridol, propériciazine, prochlorpérazine, lévomépromazine) a été rendue nécessaire par les réactions du malade dans le cours de son état, dans environ un tiers des cas.

Ces associations ont toujours été bien supportées et ont permis la réduction des posologies des différentes chimiothérapies neuroleptiques utilisées.

b) Mode d'action du benpéridol

De l'ensemble de nos observations, nous pouvons retenir plusieurs points :

- l'action est rapide et se manifeste dans les heures qui suivent la première prise médicamenteuse.

- la durée d'action est limitée de 4 à 6 heures, ce qui impose 2 à 3 prises quotidiennes.

- l'effet cumulatif nous paraît négligeable : en effet, l'interruption de la prescription, en cas de détérioration avancée (obs. n° 19 et 30, par exemple), est suivie, dans les heures ou jours qui suivent, de la réapparition des troubles morbides. Il suffit alors de reprendre la prescription pour que, le plus souvent, ils s'estompent à nouveau très rapidement.

En outre, si des effets latéraux apparaissent, ils cèdent en totalité à l'arrêt de la cure.

- la posologie est strictement individuelle, et nous n'avons pu établir de parallélisme entre la dose administrée et les résultats thérapeutiques ou les effets latéraux observés. Soulignons ici la susceptibilité particulière des vieillards et des adolescents à la drogue. Les premiers notamment semblent réagir de façon plus rapide et plus intense, les seconds paraissent plus exposés aux accidents d'intolérance.

III) Concernant les effets latéraux et la tolérance

a) Tolérance locale

La forme orale n'a donné lieu à aucun incident digestif.

La forme injectable a engendré 1 fois des indurations fessières avec reflux du produit dans la seringue (obs. n° 5). Mais il faut remarquer que ce malade a reçu pendant plusieurs jours un cocktail composé de 12 ampoules de benpéridol, 6 ampoules d'halopéridol, 3 ampoules de propériciazine, 5 ampoules de lévomépromazine pro die. Aucun autre trouble de la résorption ne nous a été signalé. Les injections sont indolores.

Nous n'avons pas observé de sensibilisations cutanées chez le personnel infirmier manipulant le benpéridol.

b) Tolérance générale

Elle s'est, dans l'ensemble, révélée excellente.

Nous envisagerons les effets latéraux observés, sous 4 rubriques différentes :

- neuro-végétative,
- neurologique,
- psychique,
- et enfin, biologique et paraclinique.

Puis nous les grouperons en un tableau récapitulatif.

1) Effets neuro-végétatifs

Nous avons pu noter :

une lipothymie majeure avec effondrement tensionnel à 7/4 chez une personne âgée (obs. n° 19), peu de temps après la prise orale du médicament,

une chute tensionnelle de 2 unités avec pincement de la différentielle (obs. n° 30 : de 11/6 la TA tombe à 9/5) chez un adulte jeune : cet incident était survenu en position orthostatique.

Dans le premier cas, nous avons dû interrompre le traitement; dans le second, l'hypotension a rapidement été corrigée par l'adjonction d'un analeptique cardio-vasculaire.

Dans tous les autres cas, la TA est demeurée stable ou n'a subi que des variations minimes, et le traitement a pu être poursuivi sans exiger le décubitus.

Nous avons constaté également, chez un certain nombre de nos malades, une instabilité du pouls, au demeurant toujours discrète.

La température interne n'a jamais été modifiée par la cure de benpéridol.

Contrairement à P.A et C. CHATAGNON, nous n'avons pas relevé de variations significatives du rythme respiratoire.

Les effets latéraux le plus souvent rencontrés ont été la sudation exagérée (3 fois : obs. n° 2, 9 et 13) qui s'est accompagnée 2 fois de soif

impérieuse (obs. n° 9 et 13), l'hypercrinie sébacée (2 fois : obs. n° 12 et 15), la sialorrhée (4 fois : obs. n° 3, 15, 16 et 18), et surtout les troubles du sommeil, soit hypersomnie (10 fois : obs. n° 4, 5, 7 , 9, 13, 25, 29, 31, 34 et 36), soit insomnie (4 fois : obs. n° 3, 6, 17 et 41). Dans le premier cas le déplacement des doses vers le soir, dans le second l'adjonction d'un hypnotique se sont avérés bénéfiques.

Quant à la réduction de la prise alimentaire, elle a surtout été observée pendant la phase initiale du traitement, surtout lorsque la somnolence diurne était importante. Neuf fois, elle s'est avérée gênante (obs. n° 4, 13, 21, 23, 26, 30, 38, 41 et 43); trois fois, elle s'est accompagnée d'un amaigrissement important (obs. n° 21, 23 et 30).

2) Effets neurologiques

Bien que notre attitude n'ait pas toujours été systématique, il nous faut dire que tous nos malades ont reçu des traitements antiparkinsoniens associés (trihexiphénidyle, méphénamine ou étybenzatropine), ce qui a sans doute évité la survenue fréquente de syndromes d'imprégnation neuroleptique.

Avec J.DELAY et P.DENIKER, nous distinguerons des manifestation chroniques et des manifestations aiguës.

- Les manifestations chroniques : le pseudo-parkinsonisme

La survenue de syndromes extra-pyramidaux de type parkinsonien s'est avérée assez fréquente.

Nous avons observé l'apparition d'un syndrome akinétique précoce chez une bonne moitié de nos malades. Il s'est traduit le plus souvent par une diminution, mais parfois par une perte de l'activité motrice volontaire ou automatique. Habituellement d'intensité faible et de durée brève, il a quelquefois imposé l'alitement.

Le pseudo-parkinsonisme a été accusé (modifications de la psycho-motricité et du tonus, dans le sens de l'akinésie et de l'hypertonie, réalisant le syndrome akinéto-hypertonique) dans 6 cas (obs. n° 3, 9, 11, 12, 32 et 44). Le phénomène de la roue dentée, inconstant et variable dans le temps chez un même malade, a été rencontré 2 fois (obs. n° 11 et 44). Les tremblements ont été plus fréquents puisque nous les avons observés dans environ un tiers des cas. Deux fois, nous avons noté, accompagnant l'hypertonie, des dyskinésies intéressant la sphère bucco-linguo-masticatrice et se traduisant par un tic de mâchonnement (obs. n° 6 et 13); ailleurs , il s'est agi de troubles de l'élocution (obs. n° 30 et 45). Nous avons observé

1 cas d'hypertonie rachidienne avec crises paroxystiques en opisthotonos chez un adolescent de 17 ans recevant quotidiennement 4 mg de benpéridol per os (obs. n° 32).

L'ensemble de ces signes chroniques d'imprégnation s'est parfois accompagné de céphalées (obs. n° 32) ou de gêne à l'accommodation (6 fois : obs. n° 1, 2, 5, 16, 32 et 36).

Quant aux manifestations parakinétiques, elles nous sont apparues relativement rares, puisque nous n'avons noté que 3 cas de tasikinésie avec déambulation fréquente (obs. n° 18, 23, 47) et qu'une seule fois de l'acathisie (obs. n° 15).

Toutes ces manifestations chroniques régressent dès l'arrêt thérapeutique ou sont notablement diminuées par un antiparkinsonien.

- les manifestations aiguës : les hyperkinésies paroxystiques

Ces accidents paroxystiques ou syndrome excito-moteur de DELAY se sont produits 5 fois au cours de nos essais cliniques (obs. n° 3, 9, 22, 32 et 36). Ils ont été en général précoces, survenant le premier (obs. n° 22), le deuxième (obs. n° 32) ou le troisième (obs. n° 3) jour de traitement. Toutefois, nous les avons vu apparaître tardivement chez 2 malades : au vingt et unième (obs. n° 36) ou au quarante cinquième (obs. n° 9) jour. Ils ont revêtu l'aspect d'un spasme en rétrocolis, avec oculogyrie et plafonnement du regard, protusion linguale... Une fois le syndrome excito-moteur s'est accompagné d'une crise tonique en opisthotonos (obs. n° 32).

Pour spectaculaires qu'elles soient, ces manifestations aiguës n'en demeurent pas moins bénignes et ont toujours rétrocédé rapidement, tantôt spontanément, tantôt après administration parentérale de chlorpromazine ou d'étybenzatropine.

Enfin, elles nous semblent plutôt en rapport avec une susceptibilité personnelle que le résultat d'une thérapeutique intensive et de longue durée.

- chronologie de ces manifestations

Elles apparaissent en général précocément et évoluent selon le déroulement suivant :

Dès les premières cures akinésie sans hypertonie, réalisant

un syndrome akinétique d'intensité habituellement modérée, mais parfois plus accentuée pouvant imposer l'alitement , comme nous l'avons vu. Les manifestations aiguës hyperkinétiques paroxystiques peuvent également s'observer pendant cette phase initiale;

puis s'installe un syndrome akinéto-hypertonique, réalisant le tableau d'un pseudo-parkinsonisme. La survenue d'hyperkinésies durables à type de tasikinésie ou d'acathisie, pendant cette deuxième période, réalise le syndrome hyperkinéto-hypertonique.

3) Effets psychiques

Nous retiendrons :

La somnolence et l'asthénie , fréquemment observées au début de nos traitements;

2 cas d'inversion de l'humeur (obs. n° 3 et 7), aisément corrigée par la prescription de thymo-analeptiques.

4) Effets biologiques et paracliniques

Les analyses d'urines régulièrement pratiquées n'ont montré ni protéinurie ni glycosurie;

il n'a pas été constaté de modification de la formule rouge ou de la formule blanche;

les tests de floculation hépatique et le taux de prothrombine n'ont pas révélé d'altérations notables;

l'urée sanguine et la glycémie n'ont pas subi de variations significatives;

la vitesse de sédimentation globulaire n'a pas été modifiée par le traitement;

enfin, nous n'avons pas enregistré d'altérations du tracé E.E.G. chez les malades pour lesquels nous l'avions demandé; chez nos comitiaux notamment, l'aspect électrique de l'épilepsie n'a pas été modifié.

5) Tableau récapitulatif des effets parasites observés

	Effet latéral observé	Nombre de cas	Numéro des observations
Effets neuro-végétatifs	Tendance syncopale	1	19
	Chute tensionnelle	2	19,30
	Hypersudation	3	2,9,13
	Hypercrinie sébacée	2	12,15
	Sialhorrhée	4	3,15,16,18
	Hypersomnie	10	4,5,7,9,13,25 29,31,34,36
	Insomnie	4	3,6,17,41
	Réduction de l'appétit	9	4,13,21,23, 26,30,38,41,43
	Amaigrissement	3	21,23,30
Effets neurologiques	Akinésie simple		Habituelle en début de traitement
	Akinésie + Hypertonie	6	3,9,11,12,32 44
	Roue dentée	2	11,44
	Tremblements	14	1,3,6,12,13 15,16,18,22 28,30,41,44 47
	Tic de mâchonnement	2	6,13
	Dysarthrie	2	30,45
	Hypertonie rachidienne	1	32
	Troubles oculaires	6	1,2,5,16,32,36
	Tasikinésie	3	18,23,47
	Acathisie	1	15
	Syndrome excito-moteur oculogyrie	5	3,9,22,32,36
Effets psychiques	Somnolence, Asthénie		Fréquentes en début de traitement
	Inversion de l'humeur	2	3,7

IV) Concernant certaines corrélations

Au terme de notre analyse, nous voudrions tenter de mettre en relation différentes données recueillies au cours de ce travail :

- résultats en fonction des doses journalières et de la durée du traitement :

- il ne nous a pas été possible d'établir un parallélisme entre les résultats enregistrés et la posologie quotidienne; cependant, à doses égales, les meilleurs résultats se situent dans les 3 premiers mois.

- résultats en fonction de l'âge :

- en raison même du matériel clinique dont nous avons disposé, nous pouvons retenir que les bons ou très bons résultats ont été obtenus chez des adultes de 25 à 40 ans, pour décroître au-dessus de cet âge et devenir faibles chez nos vieillards.

- résultats en fonction de l'ancienneté des troubles :

- nous avons obtenu ici la confirmation de la notion habituelle de guérison plus facile des états psychotiques aigus.

- résultats en fonction des associations :

- ils semblent montrer l'action potentialisatrice du benpéridol notamment vis-à-vis de la lévomépromazine et de la propériciazine, et leur effet bénéfique.

- réactions d'intolérance en fonction des doses journalières et de la durée du traitement :

- nous avons déjà écrit que les effets latéraux observés nous paraissent relever plus d'une susceptibilité individuelle qu'être le résultat d'une thérapeutique intensive; cette remarque nous semble également valable quant à la durée d'administration du produit.

- réactions d'intolérance en fonction de l'âge :

- il est apparu, et nous confirmons en cela les constatations de P. JUILLET et coll., que les adolescents sont moins tolérants que l'adulte; en outre, les manifestations d'intolérance des vieillards ont toujours été plus sévères.

V) Concernant les indications, les contre-indications et la conduite du traitement

De notre étude nous retenons que le benpéridol nous a paru être un médicament efficace, à effet rapide mais de durée limitée car il n'y a pratiquement pas d'accumulation, agissant même à faible dose, plus sur des symptômes que sur des syndromes. La tolérance, tant locale que générale, immédiate et à long terme, s'est révélée bonne à quelques exceptions près; de fait, il s'agit d'un neuroleptique puissant, et les effets parasites observés, inhérents à toute thérapeutique " incisive ", sont communs à toutes les butyrophénones et peuvent être facilement corrigés par l'adjonction d'un anti-parkinsonien.

a) Indications

Le benpéridol nous semble trouver ses meilleures indications dans :

- les états d'excitation psycho-motrice :

excitation maniaque,
agitation confusionnelle, quelle qu'en soit l'étiologie,
agitation anxieuse.

- les troubles du caractère ou du comportement :

réactions caractérielles à type d'agressivité, d'hostilité ou d'irritabilité des éthyliques,
conduites d'opposition des schizophrènes et des oligophrènes légers.

Par contre, les résultats sont inégaux ou nuls dans :

- les troubles de la sociabilité :

des déséquilibrés psychiques,
des arriérés profonds.

sur :

- la turbulence des déments .

b) Contre-indications

- de principe :

parkinsonisme,
contracture et rigidité musculaire,
tendance au collapsus cardio-vasculaire.

- prudentes :

grossesse, contre-indication recommandée par de nombreux auteurs,
dégradation somatique sévère.

c) Posologie et conduite du traitement

Nous conseillons :

- en traitement d'attaque :

La forme injectable : 2 à 3 mg pro die, dans tous les cas où l'agitation psycho-motrice domine le tableau clinique;

la forme buvable, à une posologie prudente (2 mg pro die), chez tous les sujets fragiles, singulièrement les adolescents et les vieillards.

- en traitement d'entretien :

La forme buvable, plus maniable que les comprimés, à une posologie progressivement croissante jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Le seuil d'action est essentiellement individuel, et nous ne pouvons donner ici de schéma thérapeutique immuable. D'une façon générale, il est très bon de rechercher la dose la plus faible efficace en procédant par paliers successifs : elle se situe ordinairement entre 4 et 8 mg.

- la dose journalière sera préférentiellement répartie en 3 prises, en réservant la dose forte pour le soir.

- en raison de la fréquence des effets latéraux, le plus souvent bénins il est vrai, nous conseillons d'associer, dès l'institution du traitement, un correcteur atropinique.

- nous avons l'expérience de cures prolongées, ceci sans effet péjoratif, sauf peut-être chez les vieillards. Aussi pensons-nous, avec la plupart des auteurs, qu'il y a intérêt à pratiquer des cures discontinues chez ces sujets.

CONCLUSION

Nos essais cliniques du benpéridol sur 47 malades très divers d'un service fermé se sont soldés par un bilan positif.

Les deux tiers de nos patients ont vu leur état s'améliorer.

Cliniquement, ce sont les états d'excitation psycho-motrice notamment l'excitation maniaque, les psychoses confusionnelles, les délires alcooliques chroniques, l'agitation anxieuse et les troubles du caractère qui se sont montrés les plus sensibles à la cure. A noter également un résultat brillant dans une psychose hallucinatoire chronique.

Dans l'ensemble la tolérance a été excellente, à condition toutefois d'associer des correcteurs au benpéridol.

Les associations avec d'autres neuroleptiques se sont révélées bénéfiques.

En conséquence, il apparaît que le benpéridol est un produit peu toxique, à éventail thérapeutique étendu. Ces deux qualités le désignent à une utilisation clinique quotidienne dans le Service et fait que nous le tenons pour un neuroleptique majeur constituant un apport intéressant dans l'arsenal chimiothérapique actuel.

. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .

1. ABRAHAM M. (Mme)

" Résultats du traitement par le benpéridol dans 30 cas
" d'agitation psycho-motrice ".
Thèse RENNES, 1965.

2. ACHAINTRE A., BURGAT R., DESMETTRE G. et PETROD S.

" Appréciation sur l'action du benpéridol ".
Journal de Médecine de Lyon, 1965, 46, 403.

3. BARDENAT Ch. et CORMAN M.

" Sur quelques essais de benpéridol en thérapeutique
" psychiatrique".
Revue de Neuropsychiatrie de l'Ouest N° 6, avril 1964.

4. BENTE D., PFEIFFER W. et MULLER M.L.

" A propos d'un nouveau dérivé de la butyrophénone, effets
" cliniques et électroencéphalographiques du dipipéron
" (R. 3345)".
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française. LXe Session, ANVERS, 9-14 Juillet 1962.
Comptes-rendus par Paul COSSA, pp. 345-349,
Masson et Cie, éditeurs.

5. BOBON J., COLLARD J. et PINCHARD A.

" Un neuroleptique à effets hypnique et akinétique pré-
" pondérant ".
Acta Neurologica et Psychiatra Belgica, 1962, vol. 62,
fasc. 6, pp. 566-576

6. BOURNET P. et CARAT R.

" Etude de l'action thérapeutique du 8089 C. B. ou
" benpéridol en milieu hospitalier psychiatrique ".
Extrait du "Lyon Médical" N° 36, 6 Septembre 1964.

7. BROUSSOLLE P.

" Incidents et complications dus aux neuroleptiques".
Actualités de thérapeutique psychiatrique.
1 vol. Masson et Cie, éditeurs.

8. BROUSSOLLE P. et GRUNTHALER Ch.

" Impressions cliniques tirées de 80 cures de benpéridol" Communication à la Société de Neuropsychiatrie de la Région Lyonnaise, 15 Novembre 1964.

9. BRUNAUD.

" Expertise pharmacodynamique et toxicologique du " 8089 C.B., comprimés sécables dosés à 2 mg de " principe actif ".

10. CHATAGNON P.A. et CHATAGNON C.

" Le 8089 C.B. (butyrophénone fluorée) dans les états " d'excitation psycho-motrice et les troubles caracté- " riels à tous les âges (à l'exception de l'enfance) ". Société Médico-Psychologique, Avril 1964.

11. CHATAGNON C. et CHATAGNON P.A.

" Le 8089 C.B. (benpéridol - butyrophénone fluorée) " dans les états d'agitation psychomotrice et les " troubles caractériels ". La Presse Médicale, 72e année, N° 37, 12 Septembre 1964, pp. 2151-2152

12. DELAY J. et DENIKER P.

" Les neuroleptiques - définition - effets neurologiques ". Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. 1 vol. Masson et Cie, éditeurs, 1961.

13. DELAY J. et DENIKER P.

" Un nouveau groupe de neuroleptiques : " les butyrophénones ". Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. 1 vol. Masson et Cie, éditeurs, 1964.

14. DUC N., MONNIER A. et FRAYSSINET J.

" Benpéridol et troubles caractériels ". L'Information Thérapeutique, Tome 2, n° 8, 1964, pp. 17-19.

15. GALLAND S. (Mme)

" A propos de 40 malades traités par le benpéridol ". Thèse PARIS, 1965.

16. GUILBERT P. et DEQUICK M.F. (Mme)

" Résultats de la pratique du 8089 C.B. en thérapeutique
" psychiatrique ".
Le Mouvement Thérapeutique, . 9e année.
N° 5, 1964, pp. 193-196

17. GUYOTAT J. et MIRAILLET P.

" Expérimentation clinique du benpéridol (ou 8089 C.B.)"
Journal de Médecine de Lyon, 46, 411, 5 Mars 1965.

18. JUILLET P., SAVELLI A., BOUVIER S. et TRYSTRAM D.

" Action du benpéridol dans les états psychopatholo-
" giques d'installation récente (avec référence parti-
" culière à l'adulte jeune) ".
Annales médico-psychologiques, Tome 2, 1964, n° 1,
pp. 81-88, Masson et Cie, éditeurs.

19. LAMBERT P.A. et REVOL L.

" Classification psychopharmacologique et clinique
" des différents neuroleptiques. Indications thérapeu-
" tiques générales dans les psychoses ".
La Presse Médicale, 68e année, N° 42, 1960, p. 1509.

20. LAMBERT P.A., MARCOU G., MIDENET J. (Mme) et
BOUCHARDY M.

" Principales indications du benpéridol en pratique
" psychiatrique ".
Annales médico-psychologiques,
Janvier 1965, Tome I, p. 160

21. LEHMAN H.E. et BAN T.A.

" Les butyrophénones en Psychiatrie ".
Premier Colloque Nord-Américain sur les butyrophénones
tenu à l'Hôpital des Laurentides, l' Annonciation,
QUEBEC, 10 Janvier 1964.

22. MILETTO G. et SACCO J.J.

" Le benpéridol dans les états d'agitation en neurologie,
" psychiatrie et gérontologie ".
Annales médico-psychologiques, Tome 2, 1963,
N° 2, pp. 228-234, Masson et Cie, éditeurs.

23. POIRE R., STOIANOFF-NENOFF R. et STEINER M.

" Bilan de 18 mois d'utilisation courante du 8089 C.B.
" ou R. 4584, ou benpéridol, dans un service psy -
" chiatrique d'hôpital général ".
Annales médico-psychologiques, 1965, I.

24. ROSSEELS G.

" Genèse d'un nouveau type de neuroleptique ".
Produits et problèmes pharmaceutiques,
vol. 19, N° 11, 1964, pp. 519-532.

25. SABBATINI F.

" I derivati butirrofenonici "
Minerva Medica, 1964, 55, pp. 1163-1168.

26. VALLADE, BOUTILLIER, CORSETTI, RAYBAUD et DUCAMIN

" Premiers résultats de la pratique du 8089 C. B.
" en thérapeutique psychiatrique.
" A propos de 45 observations ".
Annales Médico-psychologiques,
T. 1, 1963, N° 2, pp. 233-239,
Masson et Cie, éditeurs.

TABLE DES MATIERES

Pages:

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : PROPRIETES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES 3
CHIMIE 4
PHARMACOLOGIE 5
A) Etude de la toxicité expérimentale 5
B) Caractéristiques pharmacodynamiques 9
C) Mécanisme d'action 18

CHAPITRE II : HISTORIQUE - TRAVAUX CLINIQUES ANTERIEURS 19
HISTORIQUE-ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE ETUDE SYNTHETIQUE 20
A) Protocole expérimental. Population étudiée et conduite du traitement 26
B) Effets thérapeutiques globaux 27
C) Effets latéraux observés 33
MODALITES DE L'ACTION DU BENPERIDOL 36
A) Effet akinétogène 37
B) Effet sédatif 37
C) Effet potentialisateur des autres neuroleptiques 38
D) Effet potentialisateur des barbituriques 38
E) Autres modes d'action 38
SITUATION DU BENPERIDOL DANS LA PSYCHOPHARMACOTHERAPIE 39

CHAPITRE III : NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE 41
PROTOCOLE EXPERIMENTAL 42
A) Cadre d'expérimentation. Matériel d'étude ... 42
B) Conduite des traitements 44
C) Eléments de la surveillance clinique et paraclinique de nos malades 47

Pages :

NOS OBSERVATIONS 47

A) Benpéridol et états d'agitation 48
B) Benpéridol et troubles du caractère et du comportement 49
C) Pouvoir antipsychotique du Benpéridol..... 50

Les observations 51

NOS RESULTATS 106

A) Les résultats bruts 106
B) Les résultats en fonction du diagnostic 106
C) Les résultats en fonction de certains symptômes-cibles 109
D) Discussion et commentaires 115

CONCLUSION 133

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 134

VU :

PARIS, le 21 Mars 1966

Le Président de Thèse

Pr. Pierre PICHOT

VU :

LE DOYEN

Pour le Doyen

L'Assesseur

(signé illisiblement)

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie

de Paris,

J. ROCHE